ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE

FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2018

TEREZA
LISCHKE

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Distribuce léčivého přípravku v ČR s hodnocením procesů a opatření k minimalizaci rizik

Distribution of Medicinal Products in the Czech Republic with Evaluation of the Processes and Measures to Minimize Risk

Bakalářská práce

Studijní program (Ochrana obyvatelstva):
Studijní obor (Plánování a řízení krizových situací)
Vedoucí práce: prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA

Tereza Lischke

Kladno, květen 2018

České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva Akademický rok: 2017/2018

Zadání bakalářské práce

Student:	**Tereza Lischke**
Obor:	Plánování a řízení krizových situací
Téma:	**Distribuce léčivého přípravku v ČR s hodnocením procesů a opatření k minimalizaci rizik**
Téma anglicky:	Distribution of Medicinal Products in the Czech Republic with Evaluation of the Processes and Measures to Minimize Risk

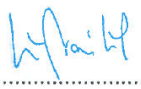
Zásady pro vypracování:

Cílem bakalářské práce bude analyzovat komplexní systém distribuce léčivého přípravku v rámci EU se zaměřením na řízení rizik distribuce v České republice.
Teoretická část bude věnována nástrojům a procesům spojeným s řízením rizik, typům distribučního řízení od klíčových zainteresovaných stran, které se zabývají soukromým sektorem velkoobchodníků, přes regulátory zastoupené Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Ministerstvem zdravotnictví České republiky, ke koncovým uživatelům včetně nemocnic a pacientů.
Praktická část se bude zabývat analýzou řízení rizik (systémových rizik) s hodnocením rolí a odpovědností všech zainteresovaných stran. Komplexní analýza povede k identifikaci klíčových procesů plánování a řízení rizik spojených s každou částí distribučního procesu a k identifikaci jednotlivých účastníků v rámci ČR jako člena EU.
Vzhledem k tomu, že proces distribuce léčivých přípravků je regulován legislativou EU a ČR, analýza bude zahrnovat i vliv stávající legislativy a případných budoucích legislativních změn, ale bez omezení na potenciální související rizika.

Seznam odborné literatury:

[1] VLČEK, Jiří, Vybraná farmaceutická odvětví: (průmysl, velkodistribuce, výzkum a kontrola), Praha: Professional Publishing, 2004, ISBN 80-86419-69-x
[2] BRONCOVÁ, Dagmar, ed., . Historie farmacie v Českých zemích, Praha: MILPO MEDIA, 2003, ISBN 80-86098-30-3
[3] PRÁZNOVCOVÁ, Lenka a Ladislav STRNAD, Zdraví, zdravotnictví a léková politika v ČR a v zemích EU, Praha: Pro AstraZeneca Czech Republic vydal Maxdorf, 2005, ISBN 80-7345-075-5

Zadání platné do:	20.09.2019
Vedoucí:	prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
Konzultant:	Mudr. Luďka Fyles



....

vedoucí katedry / pracoviště děkan

V Kladně dne 19.02.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Distribuce léčivého přípravku v ČR s hodnocením procesů a opatření k minimalizaci rizik vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 18.05.2018 …….

Podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce prof. MUDr. Jozefu Rosinovi, Ph.D., MBA za vstřícnost a trpělivost. Dále děkuji konzultantce MUDr. Luďce Fyles za cenné rady, které mi pomohly při vypracování této bakalářské práce.

Abstrakt

Práce se ve své teoretické části zabývá historií distribuce léčivého přípravku na území dnešní České republiky od druhé světové války až po současnost. Dále definuje základní pojmy, jakými jsou distribuce léčiv a řízení rizik. Jelikož distribuční proces podléhá velmi přísné regulaci, z tohoto důvodu je popsána správná distribuční praxe, kterou musí každý distributor přesně splňovat z důvodu účinnosti, bezpečnosti a kvality léčivého přípravku. Další kapitoly teoretické části jsou věnovány roli distributorům i regulátorům z hlediska distribučního procesu. Závěr teoretické části je věnován současným úpravám regulace vlivem změn právních norem jak na úrovni České republiky, tak také na úrovni Evropské unie. Práce se v rámci praktické části věnuje komparaci standardních operačních procedur u dvou typů aktérů, a to konkrétně u distribučních společností, které významně ovlivňují trh s léčivými přípravky v České republice a dále pak u nemocničních lékáren Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní nemocnice v Motole. Dále jsou v praktické části práce v případě vybraného aktéra vyhodnocena možná rizika, která mohou nastat. Konkrétně jsou řešeny jejich vyhodnocení a optimalizace.

Klíčová slova

Distribuční proces, léčivé přípravky, standardní operační procedura, optimalizace rizik

Abstract

The bachalor thesis, in its theoretical part, looks at the history of distribution of the medicines in the area of the current Czech Republic since the World War II to this day. It also defines basic terms, such as distribution of medicines and risk assessment. As the whole distribution process is under very strict regulation, the good distribution practice that each distributor must adhere to achieve the potency, safety and quality of the drug, is described. Further chapters of the theoretical part focus on details about distributors and regulators as they take part in the distribution process. The final part of the theoretical part is concerned with current changes to legislation in the Czech Republic, that appear due to the regulatory requirments in the Czech Republic as well as by adopting regulation from the EU. In the practical part, the thesis compares standard operating procedures between two types of actors, specifically three distribution companies with a strong influence on the medicines market in the Czech Republic, and hospital pharmacies by the Institute of Clinical and Experimental Medicine and Motol University Hospital. The practical part also assesses potential risks within the distribution process based on the selected case – based on one actor's situation the assessment and optimization is explained.

Keywords

Distribution process, medicines, standard operating procedure, risk assesment, risk optimalization

OBSAH

Úvod ... 13
1 Historie a Současný stav ... 14
1.1 Distribuce léčiv v kontextu historického vývoje farmacie – od konce druhé světové války po současnost ... 14
1.2 Definování pojmů – distribuce léčiv a řízení rizik ... 17
1.2.1 Distribuce léčiv ... 17
1.2.2 Řízení rizik ... 18
1.3 Správná distribuční praxe ... 18
1.4 Kvalifikovaná osoba ... 19
1.5 Regulátoři ... 19
1.5.1 Evropská agentura pro léčivé přípravky ... 20
1.5.2 Ministerstvo zdravotnictví ... 20
1.5.3 Státní ústav pro kontrolu léčiv ... 20
1.6 Distribuce v reálné praxi ... 21
1.7 Vstup léčivého přípravku na trh ... 22
1.8 Aktéři distribuce léčiv ... 22
1.8.1 Výrobci léčiv ... 22
1.8.2 Velkodistribuční společnosti ... 23
1.8.3 Internetové lékárny ... 24
1.8.4 Lékárny ... 25
1.9 Distribuční praxe a novelizace zákona o léčivech ... 26
1.10 Přijetí nového dvojrozměrného kódu na obal léčivého přípravku ... 28
1.11 Regulace dle legislativy ... 29
1.12 Výroba ... 30
1.13 Řízení rizik dle legislativy ... 34
1.13.1 Metodika řízení rizik ... 36
1.13.2 Metoda FMEA (Failure Mode and Effect Analysis – Analýza možných vad a jejich následků) ... 36
2 Cíl práce ... 38
3 Metodika ... 39
4 Výsledky ... 40
4.1 Komparace distributorů ... 40

4.1.1 Komparace SOP distributorů 40
4.1.2 Komparace FMEA analýzy distributorů 40
4.1.3 Řízení rizik dle PharmAZet 43
4.2 Komparace nemocničních lékáren 50
4.2.1 Komparace SOP nemocničních lékáren 50
5 Diskuze 52
6 Závěr 54
Seznam použitých zkratek 55
Seznam použité literatury 56
Seznam použitých obrázků 61
Seznamu použitých tabulek 62
Seznam příloh 63

ÚVOD

Bakalářská práce se zabývá procesem distribuce léčivého přípravku v České republice, konkrétně hodnocením procesu a opatřeními k minimalizaci rizik u vybraných aktérů. Distribuce léčivého přípravku je proces, který je vhodné studovat jak z důvodu jeho komplexnosti – vstupuje do něj mnoho aktérů a regulátorů, kteří se na procesu společně podílejí a fungují v prostředí s velkou mírou regulace, tak také z důvodu jeho důležitosti v rámci celkové zdravotní péče – je podstatné, aby se k pacientům dostal účinný a bezpečný lék.

Distribuce léčivého přípravku je jakožto fenomén potřeba uvést v potřebném kontextu jejího historického vývoje na území České republiky a zároveň je ji potřeba definovat a uvést do dnešního kontextu fungování a regulace v rámci České republiky jakožto člena Evropské unie. K tomuto patří identifikování aktérů distribučního procesu spolu s určením rolí těchto aktérů. Pro vhodné určení rolí aktérů, konkrétně pak jejich povinností, je potřeba analyzovat regulaci týkající se distribučního procesu. V tomto ohledu je potřeba identifikovat a zjistit kompetence regulátoru a zároveň analyzovat příslušné právní normy.

Práce se pak prostřednictvím komparace vybraných případů aktérů distribučního procesu věnuje správné distribuční praxi, respektive řeší její rozdílné nastavení u daných aktérů. Komparace probíhá mezi třemi vybranými velkodistributory a dvěma nemocničními lékárnami, jmenovitě se jedná o velkodistributory Dr. Max, Chemark a PharmAZet a o nemocniční lékárny Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní nemocnice v Motole. V rámci dostupných podkladů od uvedených velkodistributorů jsou dále vyhodnocena a identifikována hlavní možná rizika spojená s distribuční praxí. V případě jednoho vybraného aktéra, konkrétně PharmAZet, budou detailně analyzována možná řešení rizik v rámci standardních operačních procedur za účelem zjištění míry vlivu regulace, právních norem a vlastního vstupu (na základě zkušeností a vlivem specifik fungování daného aktéra) na systematizaci operačních procedur na takto detailní úrovni.

Předpokladem práce je, že standardní operační procedury jednotlivých typů aktérů budou v podstatné míře shodné, jelikož se jedná o stejný typ aktérů a jelikož je české regulatorní prostředí stabilní. Lze tedy předpokládat vyšší shodu standardů u jednoho typu aktérů. Práce v případě identifikování a vyhodnocení rizik spojených s distribuční praxí předpokládá, že tato hlavní rizika budou nezávisle na sobě identifikována stejně u všech tří vybraných velkodistributorů, potvrzující a zároveň určující společnou škálu možných rizik.

1 HISTORIE A SOUČASNÝ STAV

1.1 Distribuce léčiv v kontextu historického vývoje farmacie – od konce druhé světové války po současnost

Distribuce léčiv je nedílnou součástí farmaceutického průmyslu již od jeho počátku. Procesně se měnila vlivem postupných ekonomických změn, rozvoje a vývoje léčiv. Pro zasazení této práce do společenského kontextu je třeba představit vývoj farmacie, a to jak samotné distribuce léčiv, tak také vývoj v oblasti léčivých přípravků a lékárenství samotného.

Jako zásadní období rozvoje distribuce léčiv lze považovat období od konce druhé světové války. Již před druhou světovou válkou existovali první výrobci léčiv, ale neexistovala legislativa, která by upravovala či přímo definovala právně subjekt distributora nebo distribuci jako takovou. V první republice byla farmacie soustředěna na distribuci léčiv v rámci lékárenství.

Po konci druhé světové války bylo registrováno v Československu několik stovek výrobců léčiv, kteří zásobili trh několika tisíci léčivých přípravků. Již v roce 1945 ale byly znárodněny velké farmaceutické podniky a od roku 1946 byla vytvořena jediná státní organizace Spojené farmaceutické závody (SFZ, následně SPOFA). Vedle SFZ fungovaly ještě Východočeské chemické závody (VCHZ), které ale ukončily činnost v roce 1954. V roce 1948 proběhla nová vlna znárodňování, která zasáhla další výrobce léčiv, z nichž někteří byli přeřazeni k SFZ, jiní byli jednoduše zrušeni. Důsledkem toho v následujících letech SFZ snížily produkci vyráběných léků na jednu pětinu původního stavu (rok 1945). [1] Po konci války došlo v rámci lékárenství z důvodu nedostatku surovin a přerušení fungování vysokoškolského vzdělávání v průběhu války k plánu obnovy. Na základě něj získala Ústřední národní pojišťovna okolo 32 % všech lékáren do své správy [2]. Po roce 1948 proběhly další společenské změny, které zásadně ovlivnily fungování státu.

Farmaceutická velkodistribuce byla v roce 1950 sjednocena pod národní podnik Medika. V Praze byl vybudován Ústřední sklad surovin a zahraničních léčiv, dále v Brně a Bratislavě sklady veterinárních léčiv. V roce 1952 byly pro efektivnější distribuci vytvořeny krajské sklady léčiv. Dále vznikl Ústřední sklad ministerstva zdravotnictví v Praze [3].

Proces centralizace produkce byl přerušen v roce 1952, kdy s ohledem na přetrvávající nedostatky léků na trhu, se tehdy již SPOFA rozčlenila na pět podniků: Penicilin, Léčivé rostliny, Biogena, Biotika a Imuna. Všechny jednotlivé podniky měly jasně určený typ produkce na základě dobového chápání optimalizace výroby. Produkce vedla k vytváření zásob, které následně byly dávány na export. V rámci spolupráce Rady vzájemné hospodářské pomoci (RVHP) docházelo ke specializaci výroby v rámci jednotlivých zemí, tedy docházelo ke specializaci i v Československu. V důsledku to znamenalo omezenou

produkci z hlediska škály typů léčiv. Jednalo se tedy o mezinárodní distribuci léčivých přípravků.

Takto dovážená léčiva byla často nekvalitní, což bylo mimo jiné ovlivněno tím, že se v rámci mezinárodních úmluv neřešila kontrola jištění kvality. Docházelo k další restrukturalizaci produkce v rámci SPOFA.

Kromě slovenské části Československa zajišťoval zásobování léčivy státní podnik Zdravotnické zásobování n. p. Praha (ZZ), který byl založen roku 1963. Tento podnik měl v zemi rozšířený systém poboček-skladů (na úrovni krajů). Zároveň byl celý systém značně centralizovaný. Tato centralizace byla procesně náročná, neboť ZZ jako takové začalo fungovat již v 60. letech, kdy ještě nebyla k dispozici výpočetní technika, která by zajistila takto centralizovanému systému odpovídající administrativní a logistické zajištění. Celý systém zdravotnického zásobování tak fungoval prostřednictvím objednacích knih a plánovacích knih [1].

Celková spotřeba léčiv v zemi byla centrálně plánována. Dle plánu pro spotřebu léčiv byly vyráběny léčivé přípravky. Dovoz léčiv ze socialistických zemí byl stanoven centrálně a dovoz z kapitalistických zemí byl zásadně minimalizován. Byly přesně stanoveny dny dodávky. Většinou mezi objednávkou a dodávkou uplynula doba 7-10 dní. Cena dodávek byla jednotná. Podniky zdravotnického zásobování byly zodpovědné za zásobování kraje, ve kterém měly sídlo, např. ZZ se sídlem v Říčanech zodpovídalo za zásobování Prahy a Středočeského kraje. ZZ v Plzni bylo odpovědné za Plzeňský kraj. ZZ dále muselo dodržovat speciální požadavky národních výborů. Dle norem musely být v lékárnách naskladněny vybrané léčivé přípravky na 90 dní (mléčná výživa na 30 dní), z důvodů využití v případě války[3]. Na takto fungující systém zásobování se vázal systém řízení, který byl opět veden centrálně.

Po sametové revoluci v roce 1989 státní a centrálně vedený systém přestal z velké části fungovat, distribuce léčivých přípravků se velmi změnila. Farmaceutický trh přešel ze systému plánovaného hospodářství na systém volného trhu s léčivými přípravky, ale např. vakcíny zůstaly pod centrálním plánováním a dohledem Ministerstva zdravotnictví České republiky. Z důvodu privatizace byl zrušen státní podnik SPOFA. ZZ ztratilo své celostátní postavení díky vzniku asi 80 nových lokálních distributorů, kteří měli ze začátku postavení spíše v regionech a později se z nich začali formovat celostátní distributoři. Ti pak za přispění zahraničního kapitálu začali zastupovat i mezinárodní distribuci. Velmi významné byly například firmy LEGENA Hradec Králové a PURUS Brno. K velkým změnám došlo v roce 1992, kdy bylo zdravotnické zásobování rozděleno, a části byly zprivatizovány. Na privatizaci se podílely i zahraniční distribuční firmy. Vedle těchto nově vzniklých akciových společností, které měly největší podíl na lékárnickém zásobování, vzniklo do roku 1994 okolo 200 malých a středně velkých distribučních firem [3].

Výroba léčiv v tomto období také zaznamenala rychlé změny. Od roku 1993 se prudce zvýšil počet registrovaných léčiv. V roce 1995 Veřejná zdravotní pojišťovna (VZP)

provedla restriktivní opatření a omezila růst registrovaných léčiv. České firmy začaly zavádět nové technologie a rozvíjely marketing [1].

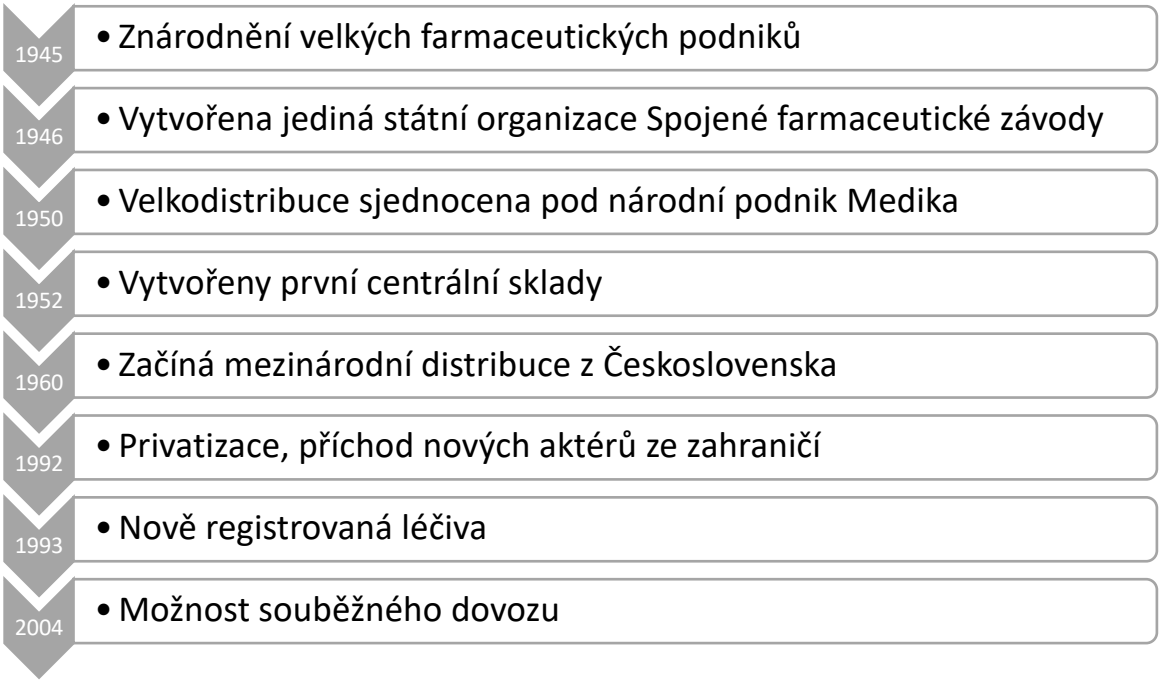
Díky zvyšující se spotřebě léčiv se také měnily požadavky nejen na výrobce (na financování spotřeby léčiv zdravotními pojišťovnami), ale i na distribuci léčiv. V roce 1997 existovalo celkem 350 distribučních firem, ale tyto firmy se stále více dostávaly do problémů kvůli opožděným platbám ze stran příjemců léčiv (což přímo ohrožovalo jejich existenci) – hlavně ze strany nemocnic, a to z důvodů financování přes pojišťovny. Pro ochranu zájmů a společné řešení problémů distributorů vznikl svaz AVEL-Svaz distribučních firem. Problém opožděných plateb ale přetrval, takže v letech 1997 a 1998 docházelo k prvním převzetí lékáren velkými distribučními společnostmi [3].

V roce 1993 se spojily společnosti Léčiva a.s. a Slovakofarma, vznikla nová společnost ZENTIVA a.s.. Přišla výrazná obměna sortimentu a firma se začala zaměřovat na vývoj generických léčiv. Vlivem generik a objemu léčiv došlo ke změnám v oblasti velkoobchodu. Podnik Zdravotnické zásobování byl nahrazen novými distributory léčiv Jejich počet se odhaduje nyní přibližně na 300 [1].

Po vstupu České republiky do Evropské unie vzniklo nové odvětví distribuce tzv. souběžný dovoz. „*Souběžným dovozem se rozumí distribuce léčivého přípravku z jiného členského státu do České republiky (dále ČR), pokud tomuto léčivému přípravku byla udělena registrace v ČR a v členském státě, a tato distribuce není zajišťována držitelem rozhodnutí o registraci v ČR nebo v součinnosti s ním*“[3, REG-86 verze 3] [4].

Alternativním formátem souběžného dovozu je tzv. „*Paralelní obchod, za který se považuje dovoz léčivého přípravku, který je registrován centralizovanou procedurou, z jiného členského státu do České republiky. Tato distribuce podléhá registraci u Evropské lékové agentury (EMEA)*“ [4, str107] [5].

V současné době je český trh s léčivy a na něj navázaná distribuce léčiv definován pravidly volného trhu a danou mírou regulace jak ze strany státu, tak také ze strany mezinárodních organizací (například Světová zdravotnická organizace). Standardní je přítomnost nadnárodních sítí, producentů a distributorů na trhu. Podstatný je také proces integrace v rámci členství v Evropské unii, kde dochází k přejímání typu regulace a obecně standardů v oblasti distribuce léčiv – podstatná je v tomto ohledu činnost Evropské agentury léčivých přípravků.



Obrázek 1: Historie distribuce (zdroj: vlastní)

1.2 Definování pojmů – distribuce léčiv a řízení rizik

V rámci práce budou používány pojmy distribuce léčiv a řízení rizik. Tyto termíny je však potřeba blíže specifikovat tak, aby sledované procesy (farmaceutický, právní, ekonomicko-správní a logistický) byly navázány na tyto pojmy. Je vhodné nejdříve představit aktuální způsoby definování pojmů. V návaznosti poté zformuluji jednotlivé termíny a vztahy mezi nimi.

1.2.1 Distribuce léčiv

SÚKL definuje distribuci léčiv takto: „*Kontrola dodržování legislativních požadavků v oblasti distribuce léčiv se zaměřením na zásady správné distribuční praxe a dále výdej povolení k distribuční činnosti*“ [6].

Osobně bych distribuci jako takovou definovala jako proces, při kterém putuje přípravek od výrobce na trh a prostřednictvím lékárny či nemocnice se dostane k spotřebiteli (pacientovi). Distribuce může být buď přímá, nebo nepřímá. Přímá distribuce spočívá v tom, že výrobek jde od výrobce rovnou k spotřebiteli, ale to jen v případě volně prodejných léků. V nepřímé distribuci, která se využívá pro distribuci léčivého přípravku, je zahrnuto několik procesů, jako například: marketing, transport, úschova, prodej. Při distribuci léčivého přípravku je velmi důležité, aby distributor vždy dodržoval správnou distribuční praxi, které se budeme věnovat v další kapitole.

Dále je pro distributora naprosto nezbytné mít povolení k distribuci, které na území České republiky uděluje SÚKL, a to na základě splnění požadavků pravidel správné distribuční praxe (v rámci kontroly a inspekce ze strany SÚKL u budoucího distributora).

1.2.2 Řízení rizik

Při distribuci léčiv, stejně jako při každé činnosti, vznikají jistá rizika. Obecně lze říci, že rizika můžeme minimalizovat, ale ne vyloučit. Pro identifikaci, hodnocení a minimalizaci rizik používáme systém řízení rizik. V rámci tohoto systému je prováděna identifikace, vyhodnocení a optimalizace rizik, se kterými se při distribuci léčivého přípravku můžeme setkat, a hledání způsobu, jak lze rizika co nejvíce minimalizovat [7].

1.3 Správná distribuční praxe

Za správnou distribuční praxi se považuje dodržování pravidel, která zahrnují všechna opatření a doporučení, aby se s léčivými přípravky zacházelo tak, aby nebyla ohrožena účinnost, bezpečnost a kvalita distribuovaných léčivých přípravků. Základy správné distribuční praxe tvoří vyhláška o výrobě a distribuci léčiv č.229/2008 Sb. Tato vyhláška se skládá z 10 částí – od výroby humánních a veterinárních léčivých přípravků, až po bližší podmínky distribuce léčivých přípravků.

V této kapitole se budu věnovat části osmé (konkrétně paragrafům 35-41), která se zabývá správnou distribuční praxí. V této části je shrnutá jak distribuce veterinárních, tak humánních léčivých přípravků. V následujícím textu se budu věnovat jen správné distribuční praxi u humánních léčivých přípravků. V této části práce je velmi podstatné, abychom představili souhrnně všechny relevantní podmínky správné distribuce.

Dodržování zásad správné distribuční praxe zajišťuje distributor, který musí dodržovat požadavky uvedené v §36 až §39. Distributor nakupuje a dodává registrované léčivé přípravky nebo neregistrované humánní léčivé přípravky. Léčivý přípravek poskytuje jen pro účely humanitární pomoci, dle podmínek určených v § 39. Tvoří a udržuje systém zabezpečení jakosti. Dohlíží na množství a čas, za který je léčivý přípravek dodán k pacientovi, aby nehrozil nedostatek léčivých přípravků při potřebách pacientů v České republice.

Na distribuci léčivého prostředku se podílejí a dohlížejí proškolení a kvalifikovaní pracovníci.

V zásadách správné distribuční praxe nesmí být opomenuto skladování léčivých prostředků. Distributor musí dbát na to, aby prostory pro skladování léčivých přípravků splňovaly technická kritéria a je rovněž zodpovědný za kontrolu skladovacích prostorů. Jelikož existuje několik druhů léčivých prostředků, liší se i jejich podmínky skladovaní. Distributor vždy musí zajistit jejich uložení do správného skladovacího prostoru.

Celá distribuce musí být zaznamenaná v dokumentaci, kterou distributor vypracovává, uchovává a aktualizuje. „*Příjem, kontrola dodávky, skladování, čištění a deratizace prostoru, kontroly podmínek skladování, kontrola pří dopravě, stažení LP, objednání, vrácení a dodání. O činnostech souvisejících s distribucí, včetně provádění vnitřních kontrol podle § 39 odst. 10 a 11, a o reklamacích a jejich přezkoumání distributor vede záznamy*“ [8].

„Distributor zajistí, aby nedocházelo k neshodám mezi dokumentací vedenou podle § 38 a činnostmi uskutečňovanými v rámci příjmu, skladování a dodávek léčivých přípravků“ [8].

Přepravu léčivých přípravků zajišťuje a kontroluje distributor. Ten musí zajistit, aby léčivé přípravky byly přepravovány přesně podle jejich skladovacích kritérií tak, aby „*nedošlo k jejich kontaminaci, poškození, odcizení, znehodnocení a záměnám*“[8]. Léčivé přípravky, které byly vyhodnoceny jako padělky, se musí ukládat odděleně od ostatních léčivých přípravků a musí být označeny jako neprodejné. Distributor musí okamžitě hlásit tuto skutečnost držiteli rozhodnutí o registraci originálního přípravku a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Stahování léčivého přípravku z oběhu se musí komunikovat se SUKL, s držitelem rozhodnutí o registraci a s výrobcem. O této skutečnosti musí distributor informovat všechny odběratele. Musí být zachován a zaznamenán přesný postup při stahovaní léčivého přípravku.

Distributor je povinen provádět vnitřní audit, kterým kontroluje, zda správná distribuční praxe probíhá dle všech předpisů a požadavků. Dále distributor může přijmout nápravná opatření [7].

1.4 Kvalifikovaná osoba

Kvalifikovaná osoba pro distribuci léčivých přípravků je zodpovědná za dodržování legislativních požadavků ve smyslu zákona č.70/2013 Sb. (zákon, kterým se mění zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů).

Kvalifikovaná osoba pro distribuci léčivých přípravků musí splňovat několik podmínek. Tyto podmínky jsou převážně tvořeny dle studijních plánů farmaceutických fakult. Hlavní podmínkou je ukončené vysokoškolské vzdělání, které bylo minimálně čtyři roky zaměřené buďto na farmacii, lékařství, biologii či chemii. Dále musí mít kvalifikovaná osoba splněné předměty během studia, jako jsou: fyzika, obecná a lékařská chemie, fyziologie, farmakologie či toxikologie [9].

Kvalifikovaná osoba spoluodpovídá za zavedení a dodržování systému jištění jakosti a správné distribuční praxe dle pokynů vydaných Statním ústavem pro kontrolu léčiv.

1.5 Regulátoři

Distribuce léčiv je jako fenomén a zároveň proces spjata s velkým počtem aktérů (např. výrobci, distributoři a lékárny). Zároveň lze tvrdit, že se jedná o sektor poměrně rizikový a důležitý, jelikož je spjat s řešením lidského zdraví. Nejen z těchto důvodů je distribuce léčiv regulována, a to regulátory státními (konkrétně Ministerstvo zdravotnictví České republiky a Státní ústav pro kontrolu léčiv) a regulátory na úrovni Evropské unie (konkrétně agenturou European Medicines Agency).

1.5.1 Evropská agentura pro léčivé přípravky

Evropská agentura pro léčivé přípravky – European Medicines Agency (EMA) je decentralizovaná agentura pro Evropskou unii. Byla založena v roce 1995 se sídlem v Londýně. EMA se podílí na zajištění zdraví lidí ve všech členských státech Evropské unie tím, že dohlíží na bezpečnost a kvalitu léků [10]. Cílem agentury je, aby léčivé přepravky splňovaly vysokou kvalitu, byly vhodné pro použití, pro které jsou určeny, a splňovaly požadavky rozhodnutí o registraci [11].

Hlavní role agentury při distribuci je koordinace relevantních aktérů zabývajících se správnou distribuční praxí na úrovní Evropské unie. Dále agentura vytváří nové pokyny pro správnou distribuční praxi (SDP). Tato činnost musí být v souladu s následujícími požadavky: Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ Evropského společenství z roku 2001 o kodexu týkajícím se humánních léčivých přípravků, Pokyny správné distribuční praxe pro humánní použití a Pokyny a zásady správné distribuční praxe pro účinné látky nebo pro léčivé přípravky pro humánní použití [12].

Evropská unie má pracovní skupinu inspektorů pro distribuci, kterou EMA koordinuje, a pořádá čtyřikrát do roka schůze, které se konají v Londýně [12]. Z důvodu vystoupení Velké Británie z Evropské unie bude agentura přesunuta do Amsterdamu a to do 29. března roku 2019 [13].

1.5.2 Ministerstvo zdravotnictví

Ministerstvo je hlavním orgánem, který zaštiťuje oblast zdravotnictví v České republice. Zdravotnictví je jako klíčová agenda tradičně reprezentováno ve vládě ministrem zdravotnictví. Úlohu ministerstva určují zákonné normy [14].

Ve vztahu k humánním léčivům je to především Zákon. 378/2007 Sb. – Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), který umožňuje ministerstvu především povolovat použití léčivé látky a pomocné látky (neuvedené v seznamu stanoveném prováděcím právním předpisem). Zúčastňuje se přípravy Evropského lékopisu a je zodpovědné za přípravu českého lékopisu. Má za úkol vytváření podmínek pro zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotních služeb a s tím související agendy. Vydává stanoviska k potřebnosti léčivého přípravku při jeho převzetí z jiného členského státu Evropské unie. Ministerstvo informuje Státní ústav pro kontrolu léčiv o zneužívání léčivých přípravků. Především vydává dočasná opatření, kterými povoluje distribuci, výdej a používání neregistrovaných léčivých přípravků. Zároveň vydává opatření, kterým se stanoví léčivý přípravek, při jehož nedostatku bude ohroženo veřejné zdraví [15].

1.5.3 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Instituce Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) má dlouhou tradici. V roce 1918 vznikl jeho předchůdce Ústav pro zkoumání léčiv. SÚKL jako takový vznikl v roce 1952. V roce 1992 byla výrazně posílena kompetence ústavu přiřazením laboratoří kontroly léčiv k ústavu, čímž mimo jiné získal pravomoc i v oblasti kontroly zacházení s léčivými

přípravky dodávanými do zdravotnických zařízení v oblasti kontroly provozu lékáren. Od roku 2008 byl SÚKL pověřen mimo jiné i stanovováním výše a podmínek úhrady léčivých přípravků [16].

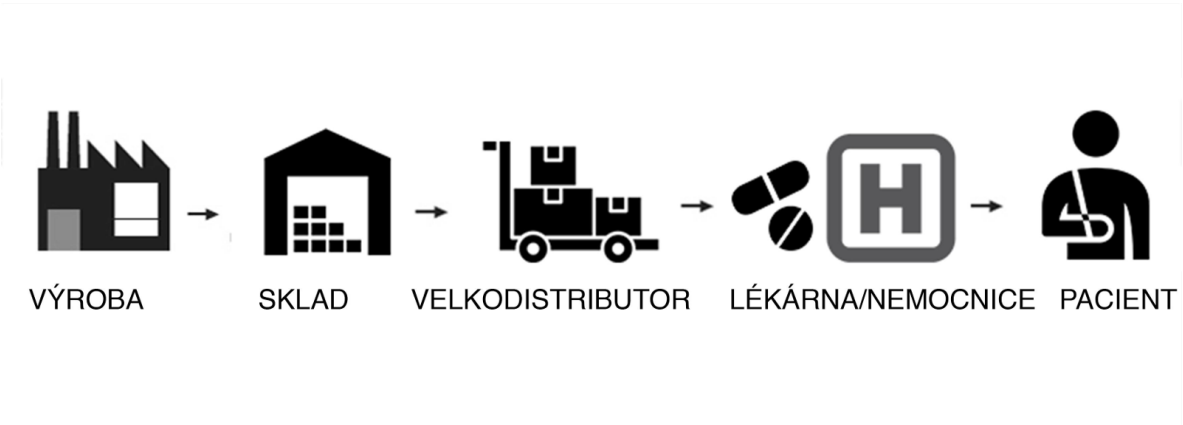
SÚKL se řídí velkým počtem právních norem, počínaje Zákonem č. 378/2007 Sb. – Zákonem o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Konkrétně v §13 je vymezení SÚKL jako subjektu, včetně kompetencí v oblasti humánních léčiv. Jmenovitě se jedná o vydávání variace rozhodnutí, certifikátů, stanovisek a souhlasů ve vztahu k příslušným procesům. Vydává dočasná opatření k pozastavení užívání léků, případně omezení uvádění na trh s ohledem na případné ohrožení života nebo zdraví osob. Obdobně figuruje a funguje v ochraně používání transfuzních přípravků. Celkově pak rozhoduje o případném odstranění či stažení léčiva z oběhu z důvodu ohrožení života nebo zdraví osob. Dále ústav v oblasti humánních léčiv provozuje namátkové laboratorní kontroly, kontroluje u všech dotčených subjektů dodržování jmenovaného zákona. SÚKL je orgánem odpovědným v České republice za činnost v oblasti farmakovigilance, a to ve spolupráci s relevantními institucemi. Ústav povoluje výjimku umožňující použití neregistrovaného léčivého přípravku. Spravuje registr léčebných přípravků. SÚKL provádí monitorování nežádoucích účinků léčivých přípravků a závažných nežádoucích reakcí a závažných nežádoucích událostí a v návaznosti na tyto situace vykonává odpovídající činnost. Vede fond odborných informací o léčivech a vykonává s tím spojené činnosti. Zprostředkovává dálkový přístup k relevantním informacím (dále stanoveným daným zákonem). Řeší úkony spojené s přípravou lékopisu jak českého, tak evropského. Spolupracuje s celním orgánem a vydává případná stanoviska. Na evropské úrovni spolupracuje s členskými státy, orgány a institucemi (včetně agentur) v oblasti jakosti, účinnosti a bezpečnosti léčiv. Vede registry neintervenčních poregistračních studií léčivých přípravků a zprostředkovatelů. Vede evidenci registrovaných léčivých přípravků a vyřizuje s ní související další agendu. Úzce spolupracuje s Ministerstvem zdravotnictví České republiky na potřebné agendě [15].

SÚKL se dále řídí dalšími zákonnými normami, mimo jiné Zákonem č. 268/2014 Sb. – Zákonem o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů; Zákonem č. 372/2011 Sb. – Zákonem o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách); Zákonem č. 48/1997 Sb. – Zákonem o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů; Zákonem č. 258/2000 Sb. – Zákonem o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů [17].

1.6 Distribuce v reálné praxi

Aktuální nastavení distribučního řetězce má komplexní charakter s určitým počtem relevantních aktérů. Produkce léků probíhá ze surovin, které mohou být dodávány z různých zemí a podléhají jasně daným podmínkám, které jsou určené legislativou, a to vyhláškou č. 229/2008 Sb. (Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv). Dodržení podmínek správné výrobní praxe během výroby léčiva by měla být zajištěna certifikací dané šarže léčivého přípravku kvalifikovanou osobou. Prodej samotného léčiva nebo jeho přebalení

se pak může odehrát v kterékoliv další zemi, kam je produkt dopraven. V rámci celého tohoto procesu samozřejmě vznikají rizika, která mohou ohrozit kvalitu, účinnost a bezpečnost léčivého přípravku před tím, než se dostane k pacientovi.



Obrázek 2: Schéma distribuce léčiva (zdroj: vlastní)

Je třeba zajistit, aby pacient dostal originální a nepoškozený přípravek. V Evropské unii a v dalších vyspělých zemích státní instituce dohlížejí na dodržování příslušné legislativy během distribuce. Díky těmto opatřením vzniká zodpovědný dodavatelský řetězec. [18]

1.7 Vstup léčivého přípravku na trh

Vstup léčivého přípravku na trh je proces, při kterém výrobce vydá hotový lék distributorovi [19]. Vstup léčivého přípravku na trh musí držitel rozhodnutí o registraci bezpodmínečně oznámit SÚKL, a to nejpozději do dvou měsíců od jeho vydání.

Před vstupem na trh v České republice musí každý léčivý přípravek podléhat registraci. Žádost o registrační povolení podává žadatel SÚKL k přezkoumání.

Rozhodnutí o registraci platí pět let, poté může držitel registrace požádat o prodloužení [20]
.

1.8 Aktéři distribuce léčiv

1.8.1 Výrobci léčiv

Výrobci jsou farmaceutické firmy, které dodávají vyhotovený léčivý přípravek na trh skrze distribuci [21].

Dnes se počet výrobců léčivých přípravků na světě pohybuje okolo 10 000 a je vynalezeno zhruba 5400 léčivých substancí, z nichž se se dnes léčivé přípravky vyrábějí. Každý rok se tento počet zvyšuje přibližně o 40 nových přípravků. Vývoj léčivého přípravku lze definovat jako systematické zlepšování výkonu léčiva. Hlavní cíl výrobců léčiv je prodloužení střední délky života a zlepšení kvality života. Dále se výrobci zabývají výrobou generik a komerčních léčiv [5].

Finanční prostředky na výrobu léčiv neustále rostou. Díky tomu mohou farmaceutičtí vědci hledat stále nová léčiva, od kterých se očekává větší bezpečnost a účinnost. Pří výzkumu a výrobě se uplatňuje několik charakteristik:

1) Víceoborovost – na vývoji a výrobě se podílí několik odborníků s různými specializacemi;
2) Systematičnost a racionální přístup – Modifikace chemických struktur již známého léčivého přípravku, zjišťováni povahy nově objevených přírodních látek, pokusy o syntézu zcela nových chemických látek;
3) Časová náročnost – Mezi počátkem výzkumu a aplikace do klinické praxe uběhne mnoho let, v průměru okolo 12-15;
4) Finanční náročnost – vzestup nákladů na vývoj a výrobu léčiv je ovlivněn zvyšujícími se kritérii na účinnost a bezpečnost léků. Cena vývoje a výroby léčiva se průměrně odhaduje okolo 2,7 miliard USD [22].

V České republice v současné době působí okolo 500 výrobců léčiv. SÚKL periodicky provádí kontrolu všech těchto subjektů a dohlíží na správné dodržování podmínek pro výkon distribuční činnosti na území České republiky. Dále se zabývá „ *Dozorovými aktivitami v oblasti výroby léčiv, správné klinické a laboratorní praxe. Zahrnuje agendu řešení závad v jakosti léčiv a pomocných látek dostupných na trhu ČR, vydávání závazných stanovisek k dovozu a vývozu léčivých přípravků, včetně spolupráce s celními orgány*“ [23].

1.8.2 Velkodistribuční společnosti

Na trhu s léčivy se vykytují dvě kategorie velkodistribučních společností. První kategorie má uzavřenou dohodu s výrobci a kupuje léky přímo od nich. Druhá kategorie kupuje léky od jiných aktérů než jen od výrobců. Rozdíl mezi první a druhou kategorií velkodistributorů nemusí být z principu tak patrný, jelikož obě dvě kategorie mohou způsoby kombinovat v rámci jejich fungování na trhu. Většina obchodníků vybírá produkty dle poptávky a výše ceny [18] .

Velkodistribuční společnosti musí striktně dodržovat požadavky legislativy i trhu. V první řadě se zabývají nákupem a prodejem léčivých přípravků. Tento proces provádějí proškolení pracovnici. Zpravidla oddělení nákupu určuje objednávku zboží, která je závislá na skladovaných zásobách, množství a exspiraci [5].

Zásadním aktérem v České republice je Asociace velkodistributorů léčiv (AVEL), která nyní pokrývá 70 % českého trhu: „*Dnes jsou členy asociace tři členové, kteří však společně zaujímají podstatný podíl na trhu s léčivými přípravky a zdravotnickým materiálem a plní funkci distributora s kompletním sortimentem pro lékárny tzv. „full line wholesaler“. Členy asociace jsou společnosti Alliance Healthcare s. r. o., ViaPharma s r. o. a PHOENIX lékárenský velkoobchod, a.s.“* [24].

Asociace jako zásadní a velký aktér udržuje potřebnou úroveň spolupráce: „*Spolupracuje s ministerstvem zdravotnictví, ministerstvem financí, Státním ústavem pro kontrolu léčiv, Českou lékárnickou komorou, Grémiem majitelů lékáren a asociacemi a sdruženími výrobců a dovozců léčiv i dalšími subjekty ve zdravotnickém sektoru“* [24].

Na distributory léčivých přípravků dohlíží jak Státní ústav pro kontrolu léčiv, tak také Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Hlavními cílem členů asociace je dodat přípravek ve vysoké kvalitě v co nejvyšším standardu služby (tedy s co největším regionálním dosahem a s malou časovou prodlevou). Aliance Healthcare s.r.o. má čtyři distribuční pobočky s hlavním skladem, který je umístěn v Praze. Jeho hlavním cílem na trhu je poskytovat služby samostatným lékárnám a nemocnicím [25].

Lékárenský velkoobchod Phoenix je součástí Phoenix Group. Phoenix Group je jedna z největších distribučních společností v Evropské unii. V České republice pokrývá díky šesti skladům převážnou část trhu a je jedním z největších partnerů lékáren v České republice [26].

Hlavním odběratelem distribuční společnosti ViaPharma jsou lékárny Dr. Max, které představují okolo 15 % podílu tuzemských lékáren [27].

Dále dodává tato distribuční společnost nemocnicím, nezávislému trhu, reprodukčním klinikám, hospicům a domovům pro seniory [28].

1.8.3 Internetové lékárny

Dalším velmi významným distributorem jsou v České republice internetové lékárny. Statní ústav pro kontrolu léčiv povolil distribuci léku přes internet v roce 2006 [29].

Provozovatelé internetových lékáren musí dodržovat obchodní podmínky tak jako běžní provozovatelé internetových obchodů. Musí ale navíc dodržovat povinnosti, které jim stanovuje Zákon č. 378/2007 Sb. – Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) [30].

V roce 2016 byla založena asociace provozovatelů internetových lékáren – Česká asociace provozovatelů internetových lékáren (ČAPIL) [31].

Jejími základními členy jsou: Apotek (Apotek.cz), EUC (Videolekarna.cz) a Pears Health Cyber (Lekarna.cz). Hlavním cílem asociace je zařídit podmínky, které by usnadnily život jak provozovatelům lékáren, tak i pacientům. Dalším cílem provozovatelů internetových lékáren je změnit legislativní normy, aby bylo možné prodávat přes internet léčivé přípravky, které jsou vázány na předpis. Dále změnit zákony věnující se transparentnosti cen léků prostřednictvím zveřejnění na internetu. V některých evropských zemích je prodej léku na recept přes internet povolen [32].

Jednou z největších internetových lékáren je Pilulka Distribuce s.r.o. Do jejího okruhu patří Pilulka Lékárny a.s., s nezávislým sdružením Copharma, s asi 180 aliančními lékárnami. Tento holding má své větve i na Slovensku. Dohromady má pod sebou více než 300 lékáren a spadá do jedné z největších lékárenských sítí v Česku a na Slovensku [33].

Díky pohodlí a v některých případech i díky výhodnějším cenovým nabídkám nakupuje na internetu léky stále více lidí. Při tomto druhu nákupu ale vzniká více rizik, jelikož některé léky nemusí podléhat schválení a některé mohou být i padělané. Této situaci se SÚKL snaží co nejvíce zabránit a snaží se rizika co nejvíce omezit díky neustálému monitoringu distribučního řetězce, ale i černého trhu. Hlavní činností je vyhledávat nelegální nabídky na internetu, které se nemusí týkat jen internetových lékáren, ale také různých diskusních fór a aukčních nabídek. Po získání informací, které jsou buďto vlastní nebo přicházejí z venku, provádí SÚKL šetření, ve kterém úzce spolupracuje s Policií České republiky, Celní správou ČR a se zahraničními lékovými agenturami. Po prošetření se SÚKL spojí se správci diskusních fór a požádá je o vymazání příspěvků [34].

1.8.4 Lékárny

České právní prostředí pracuje s pojmem lékárenská péče, nikoliv s pojmem lékárna. Dle Zákona č. 372/2011 Sb. – *„Zákona o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákona o zdravotních službách) je lékárenská péče druhem zdravotnické péče a je definována takto: „lékárenská péče a klinickofarmaceutická péče (dále jen „lékárenská péče“), jejímž účelem je zajišťování, příprava, úprava, uchovávání, kontrola a výdej léčiv, s výjimkou transfuzních přípravků a surovin pro výrobu krevních derivátů podle zákona o léčivech, laboratorních chemikálií, zkoumadel, dezinfekčních přípravků, a dále zajišťování, uchovávání, výdej a prodej zdravotnických prostředků podle zákona o zdravotnických prostředcích), zajišťování, uchovávání, výdej a prodej potravin pro zvláštní lékařské účely; v rámci této péče je dále poskytováno poradenství, konzultační služby a další služby v oblasti prevence a včasného rozpoznávání onemocnění, podpory zdraví a posuzování a kontrola účelného, bezpečného a hospodárného užívání léčivých přípravků a postupů s tím spojených.*“ [35].

Vykonávání činnosti lékáren se řídí sadou právních předpisů. Zejména zákony: Zákonem č. 167/1998 Sb. – Zákonem o návykových látkách a o změně některých dalších zákonů; Zákonem č. 526/1990 Sb. – Zákonem o cenách; Zákonem č. 40/1995 Sb. – Zákonem o regulaci reklamy a o změně a doplnění zákona č. 468/1991 Sb., o provozování rozhlasového a televizního vysílání, ve znění pozdějších předpisů. Zároveň je jejich činnost regulována dalšími podzákonnými normami [36].

Pojem lékárna není zákonně nijak definován a jedná se spíše o tradičně využívané pojmenování instituce, která nabývá své atributy s ohledem na požadavky právního prostředí. Česká lékárnická komora chápe v kontextu lékárenské péče lékárny takto: „*Lékárny jsou nejsnáze dosažitelná zdravotnická zařízení určená široké veřejnosti a často představují první kontaktní místo pacienta v systému poskytování zdravotní péče*“ [37].

Konkrétní kategorizaci a zároveň již konkrétní atributy představuje typologie Státního ústavu pro kontrolu, dle které se lékárny dělí na tyto typy: „ *a) Lékárna se zásilkovým výdejem v ČR; b) Lékárna se zásilkovým výdejem do zahraničí; c) Lékárna s 24hodinovou pohotovostní lékárenskou službou; d) Lékárna s rozšířenou pracovní dobou včetně sobot a nedělí; e) Nemocniční lékárna; f) Lékárna s výdejem pro lůžková zdravotnická zařízení; g) Lékárna s odloučeným oddělením výdeje léčiv a ZP; h) Lékárna s přípravou cytostatik;*

ch) Lékárna s přípravou sterilních LP bez antimikrobní přísady; i) Lékárna, jejíž provozovatel je držitelem povolení k distribuci“ [38].

Je potřeba uvést, že lékárny se zásilkovou službou v principu znamenají způsob prodeje léků prostřednictvím internetu. Zároveň platí, že takovéto lékárny musí být provozovány fyzicky existujícími (tzv. kamennými) lékárnami a zároveň je takto možné nabízet pouze volně prodejné léky [39].

Požadavky na vznik nové lékárny v podstatné míře ilustrují míru regulace trhu. Provozování lékárny je podmíněno splněním podmínek pro vznik nestátního zdravotnického zařízení a vzniká rozhodnutím Magistrátu hlavního města Prahy nebo některého z krajských úřadů. Je potřeba splnit především hygienické požadavky na provoz zdravotnického zařízení, zajištění kvalifikovaného personálu a splnění technických požadavků a požadavků na vybavení [36].

1.9 Distribuční praxe a novelizace zákona o léčivech

Zákon o léčivech prodělal v roce 2017 změny, které měly mimo jiné vliv na distribuční praxi. Původním a hlavním cílem, těchto změn byla snaha eliminovat paralelní vývoz léčiv a zároveň zajistit dostatečnou dostupnost léčiv na českém trhu pro koncové zákazníky – pacienty [40].

Paralelní vývoz je vnímán jako problematický, jelikož znamená v rámci fungování jednotného vnitřního trhu EU ohrožení schopnosti zemí s levnějším trhem zajistit dostatečný počet léčivých prostředků pro vlastní trh. Na tomto systému tratí jak samotní zákazníci v zemích původu, tak také farmaceutické firmy, které léky vyvinuly, jelikož marži za vyšší cenu léků získává jen exportér. Jádro problému spočívá v rozdílných cenách stejných léčivých prostředků v členských státech EU a v principu v otevřenosti celého trhu, který musí členské státy EU respektovat, ale zároveň se musí snažit udržet léky na vlastním levném trhu prostřednictvím rozličných opatření [41].

Hlavním praktickým opatřením, které se novelizací zavádí a které zároveň budí kontroverzi, je lhůta 2 pracovních dnů. Ta se váže na situaci, kdy musí distributor zajistit dodání žádaného léčivého prostředku provozovateli oprávněného k výdeji léčivých prostředků. Dříve nebyla konkrétní lhůta stanovena. Toto opatření je vnímáno jako poměrně rigidní a otázkou zůstává kapacita relevantních aktérů aplikovat toto opatření v praxi tak, aby nemuseli čelit odpovídajícím sankcím. Toto opatření zároveň neřeší původní záměr novelizace zákona, tedy fakt, aby nedocházelo k vývozu léků ze strany lékáren, jelikož distributor je sice vázán touto lhůtou, nicméně lékárna už následně není vázána vydat takto objednané a dodané léky zákazníkovi a může je libovolně vyvézt do zahraničí [40].

Dalším opatřením, které se zavádí ve vztahu k distribuci, je možnost distributora zažádat držitele rozhodnutí o registraci k dodávce léčivých prostředků v rozsahu tržního podílu distributora. Tímto má docházet ke splnění podmínky dodat včas a potřebné množství léčivých prostředků pacientům v ČR. Problém je v tom, že toto opatření nespecifikuje,

že takto vydané léčivé prostředky mají být dodány v konečném důsledku právě lékárnám, na základě jejíž poptávky by měl celý proces fungovat. Léky mohou opět skončit na zahraničním trhu. Sporné je také využití tržního podílu distributora jako definujícího prvku, neboť tento aspekt může mít v důsledku efekt na fungování konkurence na trhu – takto mají distributoři do jisté míry garantován jejich podíl [42].

Novelizace pracuje také s opatřením, které zakazuje vývoz léků, které nejsou nahraditelné, a není jich dostatek na českém trhu pro pacienty. Jelikož se jedná o poměrně vágní vymezení, zůstává na Ministerstvu zdravotnictví ČR a SÚKL jak s tímto opatřením budou v praxi pracovat.

V návaznosti na novelizaci zákona o léčivech vydalo Ministerstvo zdravotnictví novelu vyhlášky č. 229/2008 Sb., která zavádí nové povinnosti pro distributory – mimo jiné nové podmínky pro parametry skladovacích prostor, technické vybavení a zároveň dokládání tohoto odpovědným kontrolorům.

Vyhláška specifikuje formu, strukturu, způsob a čas distributorem poskytovaných údajů, které informují SÚKL (případně jiné aktéry) o kapacitě jím distribuovaných léčivých přípravků. Jako další opatření je definování struktury oznámení distributora SÚKL o záměru distribuovat daný léčivý přípravek na zahraniční trh – jedná se o léčivé přípravky, u kterých by jejich vývoz mohl ohrozit jejich dostupnost pro pacienty na českém trhu [2].

Vyhláška dále s ohledem na potřeby zákona stanovuje, že za distributora léčivých prostředků lze považovat i výrobce, který distribuuje vlastní výrobky, popřípadě dovezené výrobky ze třetích zemí [43].

Vyhláška se dále věnuje regulaci fungování kvalifikované osoby. V důsledku kontrolní činnosti SÚKL bylo zjištěno, že často tyto osoby vykovávají svojí pozici čistě formálně (k splnění fungující regulace). Působením u více subjektů se snižovala faktická kvalita odvedené práce – kontrola dodržování zásad správné distribuční praxe a zabezpečení účinného a nezávislého systému jištění jakosti. Vyhláška také zavádí opatření pro zprostředkovatele humánních léčivých prostředků – novou kategorii aktérů, kteří pracují s léčivými prostředky [44].

S ohledem na nové požadavky související s požadavky evropské regulace pro správnou distribuční praxi byly významně změněny požadavky na uspořádání prostor. Jmenovitě pak skladování léčivých prostředků a využívání informačních systému a informační techniky [45].

Vyhláška dále zpřísňuje fungování dokladů o ověření jakosti. Také řeší způsob fungování žádosti o povolení distribuce – tuto výrazně zpřísňuje a zároveň zpřesňuje. Mimo jiné musí obsahovat velkou míru detailních informací pro využívané jednotlivé skladovací prostory [44].

1.10 Přijetí nového dvojrozměrného kódu na obal léčivého přípravku

Dne 9. února 2016 bylo Evropskou komisí vydáno v přenesené působnosti nařízení 2016/161/EU, kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Evropské rady 2001/83/ES stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních léčivých přípravků [46].

Toto nové nařízení bylo vytvořené z důvodů, kdy Evropská unie dlouhodobě čelí zásadnímu problému výskytu padělků na jejím vnitřním trhu. Nejenže padělky nemusí být účinné, ale také z důvodů nedostatečné kontroly kvality mohou být i zdraví a životu nebezpečné. Z těchto důvodů byla přijata tato legislativa, kterou se budou muset všechny členské státy Evropské unie řídit.

„*Od 9. února roku 2019 budou všechny obaly léčivých přípravků, které jsou vázány na lékařský předpis, obsahovat nový dvojrozměrný kód pro ověření pravosti léků (jedinečný identifikátor)“* [47]. Výjimkou budou jen radiofarmaka „*na základě článku 54 písmeno o) směrnice a léčivé přípravky uvedené v příloze č. I. nařízení (tzv. White list)“ [46]*

Zároveň bude zaveden elektronický systém, díky kterému bude pravost každého léčivého přípravku ověřována při jeho výdeji [48].

Toto nové nařízení se bude týkat celého distribučního řetězce. To znamená, že se věnuje: „*držitelům rozhodnutí o registraci, výrobcům, distributorům i osobám oprávněným k výdeji léčivých přípravků*“ [48]. Všichni tito aktéři budou muset bezprostředně vlastnit zařízení pro připojení systému, kde budou uloženy údaje potřebné pro účely ověření pravosti, identifikace jednotlivých balení léčivých přípravků a vyřazení jejich jedinečných identifikátorů.

Zavedení nového systému bude složité. Již v tomto roce bude proto spuštěn jeho testovací a pilotní režim, aby vše začalo řádně a bezproblémově fungovat [47].

Celý proces ověřování pravosti začne u legitimního výrobce, který musí vyrobit jedinečný kód identifikátoru. Tímto identifikátorem, který bude vyroben jako dvojrozměrný čárový kód, dále označí obal léčivého přípravku. Prostřednictvím ověřování jedinečného identifikátoru bude celý řetězec distribučního řetězce kontrolovat pravost léčiv. Výrobce povede dokumentaci o každém úkonu, který s tímto kódem provede. Distributor ověří pravost identifikátoru u každého balení, které má ve svém fyzickém držení. Distributor nemá oprávnění vydat nebo vyvézt léčivý přípravek, u kterého má podezření, že s obalem přípravku bylo nesprávně zacházeno nebo když se domnívá, že jedinečný identifikátor není v pořádku a léčivý přípravek muže být tedy nepravý. V tomto případě distributor neprodleně tuto situaci sdělí příslušným odpovědným orgánům. V případě České republiky se jedná především o SÚKL [48].

Osoby s oprávněním vydávat léčivé přípravky veřejnosti či zdravotnickým zařízením ověří jedinečný identifikátor a vyřadí tento kus ze systému úložišť. Dále ověří a ze systému úložiště odstraní tyto léčivé přípravky:

Léčivé přípravky, které mají ve fyzickém držení a nelze je vrátit distributorovi či výrobci.

Systém úložišť, v němž budou zaznamenána všechna data o jedinečných identifikátorech, se bude skládat z několika elektronických úložišť: Z centrálního úložiště a vnitrostátního úložiště, které bude sloužit jednotně pro členský stát a bude připojeno do centrálního úložiště [48].

Hardware a software úložišť musí být nastaven tak, aby byl schopný vykonávat tyto úkoly: „*nahrávat, třídit, zpracovávat, upravovat a uchovávat informace o ochranných prvcích, které umožňují pravost identifikaci léčivých přípravků a v jakémkoliv bodě legálního dodavatelského řetězce identifikovat jednotlivé balení léčivého přípravku opatřeného ochrannými prvky, ověřit pravost jedinečného identifikátoru umístěného na daném balení a vyřadit ho"[48]*.

1.11 Regulace dle legislativy

Farmaceutický průmysl je vzhledem k vysoké provázanosti trhu s léky dlouhodobě a komplexně regulován na úrovni Evropské unie. Z ní pak vychází i jednotlivé národní úpravy, včetně české. Základem právní regulace je směrnice 2001/83/ES, o kodexu Společenství, týkajícím se humánních léčivých přípravků. Ta upravuje základní instituty jako registraci a minimální obecné požadavky kladené na výrobce a distributory. Jakožto směrnice je primárně určena pro členské státy, které pak na základě a v souladu s ní vytvořily vlastní státní regulaci.

Výše zmíněná směrnice je dále rozvedena i na evropské úrovni pro výrobu velice důležitou směrnicí 2017/1572, „*kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky*"[49]. Tato směrnice je novou právní úpravou, neboť navazuje na rozdělení úpravy správné výrobní praxe humánních léčivých přípravků a hodnocených humánních léčivých přípravků. Hodnocené humánní léčivé přípravky jsou totiž nyní regulovány přímo nařízením EU, jednotlivé členské státy proto nemají tak velký prostor pro vlastní úpravu, jak je tomu v případě směrnic.

Na vnitrostátní úrovni je pak klíčovým předpisem pro celý obor zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, na který navazuje vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv.

Příručka správné výrobní praxe

Farmaceutický průmysl v Evropské unii dodržuje vysoký standard řízení kvality ve všech oblastech medicínských produktů, tedy jak při vývoji, výrobě, tak při řízení a kontrolní činnosti. Povolovací systém zaručuje, že všechny medikamenty jsou předem prověřeny kompetentními orgány tak, aby byla zaručena jejich bezpečnost, kvalita a účinnost. Systém kontrol při výrobě zaručuje, že všechny produkty povolené na evropském trhu jsou vyráběny, případně dováženy pouze oprávněnými výrobci, jejichž činnost podléhá

pravidelným kontrolám. Příslušná oprávnění jsou vyžadována po každém producentovi sídlícím v EU, bez ohledu na to, zda je výsledný produkt prodáván v EU či zahraničí [50].

Evropská komise přijala řadu dokumentů, které stanovují zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi. Jedná se o směrnici 2003/94/EC pro humánní léčivé přípravky, resp. následnou směrnici 2017/1572 a nařízení 536/2014 a Směrnici 91/412/EEC pro veterinární produkty.

Detailní pokyny jsou popsány v příručce správné výrobní praxe, která rovněž slouží jako základní dokument při případných kontrolách výrobních postupů.

Příručka se dělí na tři části a je doplněna řadou příloh. První část se zabývá obecnými principy, druhá část pak správnou výrobní praxí pro léčivé látky, třetí část pak objasňuje očekávání a požadavky ze strany příslušných regulátorů.

První část se řídí principy definovanými již ve Směrnicích 2003/94/EC a 91/412/EEC. Řízení kvality je zde definováno jako zásadní koncept pro produkci zdravotnických produktů. Příslušné kapitoly pak rozvádí požadavky řízení kvality konkrétněji pro danou problematiku, a to včetně dodatečných instrukcí pro výrobce tak, aby bylo zcela jasné, co jsou nezbytné požadavky v daném případě.

Druhá část pak byla zpracovávána v rámci ICH a publikována jako ICH Q7A zabývající se „aktivními farmaceutickými látkami“. Vztahuje se jak na zdravotnický, tak veterinární sektor.

Regulace obsažené v obou dvou částech jsou dále doplněny přílohami, které se věnují konkrétním výrobním postupům. V závislosti na komplexnosti výroby se pak uplatňují jednotlivě či v kombinacích.

Třetí část slouží jako dodatečný zdroj informací a dokumentů, které nejsou přímo předjímány Směrnicemi 2003/94/EC a 91/412/EC. Cílem třetí části je ujasnit, jaká jsou očekávání regulátorů, a zároveň slouží jako zdroj příkladů dobré praxe.

Příručka se nevěnuje problematice bezpečnosti práce při výrobě léků, ačkoli se v některých provozech jedná o klíčovou záležitost. Příručka správní výrobní praxe nenahrazuje ani není v konfliktu se standardy CEN/ISO. Ačkoli se při přípravě příručky záležitost pravidelně řeší, doposud fungují oba dva systémy nezávisle na sobě.

1.12 Výroba

Práva a povinnosti při výrobě a skladování na evropské úrovni jsou regulována pro výrobu a distribuci následovně [21].

Distribuce a skladování

Úprava distribuce vychází primárně ze směrnice 2001/83/ES, přičemž je dále doplněna Pokyny ze dne 5. listopadu 2013 pro správnou distribuční praxi humánních léčivých

přípravků (2013/C 343/01) a Pokyny ze dne 19. března 2015 týkající se zásad správné distribuční praxe účinných látek pro humánní léčivé přípravky (2015/C 95/01).

Základní povinnosti na celoevropské úrovni jsou popsány v sedmé hlavě příslušné směrnice [51].

Článek 77

1) Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby distribuce léčivých přípravků podléhala držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků, v němž je uvedeno místo, pro které platí;
2) Pokud osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohou podle vnitrostátních právních předpisů také provozovat distribuci, podléhají takové osoby povolení uvedenému v odstavci 1;
3) Držení povolení výroby zahrnuje povolení distribuovat léčivé přípravky, na které se dané povolení vztahuje. Držení povolení provozovat činnost distributora léčivých přípravků nezbavuje povinnosti mít povolení výroby a dodržovat podmínky stanovené v tomto ohledu, a to i v případě, kdy jsou výroba nebo dovoz druhotné;
4) Na žádost Komise nebo kteréhokoli členského státu dodají členské státy veškeré příslušné informace týkající se jednotlivých povolení, která udělily podle odstavce 1;
5) Provádění kontrol osob oprávněných provozovat činnost distributora léčivých přípravků a inspekcí jejich prostor je odpovědností členského státu, který udělil povolení;
6) Členský stát, který udělil povolení uvedené v odstavci 1, pozastaví nebo zruší dané povolení, jestliže již nejsou podmínky povolení plněny. Neprodleně o tom uvědomí ostatní členské státy a Komisi;
7) Pokud má členský stát za to, že držitel povolení uděleného jiným členským státem podle odstavce 1 neplní nebo již neplní podmínky povolení, uvědomí o tom neprodleně Komisi a další členský stát, kterého se to týká. Tento další členský stát přijme nezbytná opatření a uvědomí Komisi a první členský stát o přijatých rozhodnutích a důvodech pro tato rozhodnutí.

Článek 78

Členské státy zajistí, aby posouzení žádosti o povolení distribuce netrvalo déle než 90 dnů ode dne, kdy příslušný orgán daného členského státu žádost obdržel.

Příslušný orgán může podle potřeby požadovat, aby žadatel dodal všechny nezbytné informace týkající se podmínek povolení. Pokud orgán využije této možnosti, pozastaví se lhůta uvedená v prvním odstavci, dokud nejsou dodány požadované dodatečné údaje.

Článek 79

Pro získání povolení distribuce musí žadatelé splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí mít vhodné a odpovídající prostory, zařízení a vybavení, aby zajistili řádné skladování a distribuci léčivých přípravků;
b) musí mít pracovníky, a zejména kvalifikovanou osobu určenou jako odpovědnou, kteří splňují podmínky stanovené právními předpisy daného členského státu;
c) musí zaručit, že splní povinnosti, které jim ukládá článek 80.

Článek 80

Držitelé povolení distribuce musí splnit alespoň tyto požadavky:

a) musí kdykoliv zpřístupnit prostory, zařízení a vybavení uvedené v čl. 79 písm. a) osobám odpovědným za jejich inspekce;
b) musí získávat své dodávky léčivých přípravků pouze od osob, které samy mají povolení distribuce nebo které jsou zproštěny povinnosti získat takové povolení podle čl. 77 odst. 3;
c) musí dodávat léčivé přípravky pouze osobám, které samy mají povolení distribuce nebo jsou oprávněny či zmocněny vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě;
d) musí mít nouzový plán, který zajišťuje účinné provedení jakéhokoli stažení z trhu nařízeného příslušnými orgány nebo prováděného ve spolupráci s výrobcem nebo držitelem rozhodnutí o registraci daného léčivého přípravku;
e) musí uchovávat záznamy buď ve formě nákupních/prodejních faktur, nebo na počítači či v jakékoliv jiné formě, jež poskytují o každé operaci s obdrženými nebo odeslanými léčivými přípravky alespoň tyto informace:

    - datum;
    - název léčivého přípravku;
    - obdržené nebo odeslané množství;
    - jméno a adresu dodavatele, případně příjemce.

f) musí uchovávat záznamy uvedené v písmenu e) k dispozici příslušným orgánům pro účely inspekce po dobu pěti let;

g) musí dodržovat zásady a pokyny správné distribuční praxe pro léčivé přípravky uvedené v článku 84.

Článek 81

S ohledem na dodávání léčivých přípravků lékárníkům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti neuloží členské státy držiteli povolení distribuce, které bylo uděleno jiným členským státem, žádné povinnosti, zejména povinnosti veřejné služby, přísnější než ty, jež ukládají osobám, kterým samy povolily provádět odpovídající činnosti.

Uvedené povinnosti by kromě toho měly být v souladu se Smlouvou odůvodněné ochranou veřejného zdraví a přiměřené, pokud jde o cíl takové ochrany.

Článek 82

Ke všem dodávkám léčivých přípravků osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě musí oprávněný distributor přiložit dokument, který umožňuje zjistit:

- datum;
- název a lékovou formu léčivého přípravku;
- dodané množství;
- jméno a adresu dodavatele a odesílatele.

Členské státy učiní veškerá vhodná opatření, aby osoby oprávněné nebo zmocněné vydávat léčivé přípravky veřejnosti mohly poskytovat informace umožňující sledovat cestu distribuce každého léčivého přípravku.

Článek 83

Ustanovení této hlavy nebrání použití přísnějších požadavků stanovených členskými státy s ohledem na distribuci

- omamných nebo psychotropních látek na jejich území;
- léčivých přípravků pocházejících z krve;
- imunologických léčivých přípravků;
- radiofarmak.

Článek 84

Komise zveřejní pokyny pro správnou distribuční praxi. Za tím účelem projedná věc s Výborem pro hromadně vyráběné léčivé prostředky a s Farmaceutickým výborem zřízeným rozhodnutím Rady 75/320/EHS (1).

Článek 85

Ustanovení této hlavy se použijí pro homeopatické léčivé přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v čl. 14 odst. 1.

1.13 Řízení rizik dle legislativy

Řízení rizik pro jakosti (Quality Risk Management), dále jen QRM, je popsáno v mezinárodním dokumentu ICHQ 9. Řízení rizik se využívá v mnoha sférách jak soukromého, tak státního sektoru. Riziko se většinou definuje jako kombinace pravděpodobností výskytu škody a závažnosti této škody.

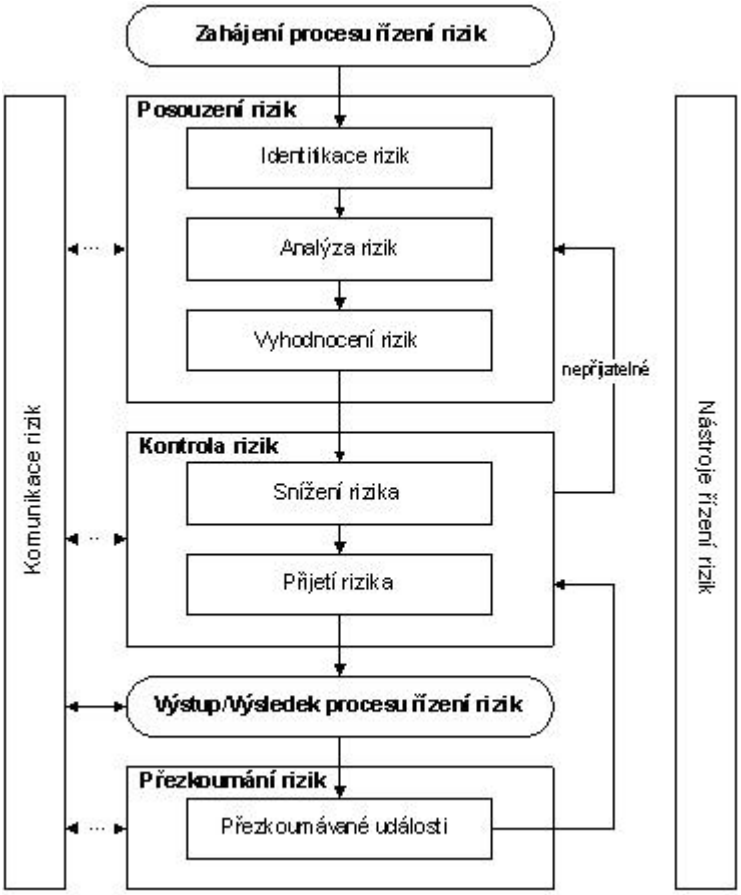
Ve farmacii je QRM velmi důležitou složkou, ale je poměrně složité přijmout jednotnou metodiku všech aktérů, kteří do životního cyklu léčivého přípravku vstupují, jelikož aktéři všech zainteresovaných stran a jejich regulátoři mohou u jednotlivých rizik vnímat hrozbu odlišně a dále ji hodnotit jiným způsobem. Pro všechny tyto subjekty je nejdůležitější bezpečí pacienta a jejich společným cílem je doručit pacientovi lék, který je kvalitní, účinný a bezpečný. Je potřeba brát v potaz fakt, že rizika, která hrozí, existují i na konci řetězce – jsou to rizika, která si způsobí sám pacient nesprávným zacházením či užitím léčivých přípravků.

Řízení rizik kvality „*představuje systematický proces posouzení, kontroly, sdělování a přehodnocení rizik pro jakost léčivého přípravku po celou dobu životního cyklu přípravku“[52].*

Správné fungování řízení rizik může zajistit kvalitu dodaného léčivého přípravku pacientovi a také ujistit regulační a kontrolní autoritu o schopnostech společností rychle zasáhnout při vzniku rizika a do velké míry jej minimalizovat.

Hlavní myšlenkou QRM je, „*že vyhodnocení rizika pro jakost má být založeno na vědeckých znalostech a v konečném důsledku spojené s ochranou pacienta*“ [52].

Hlavní procesy řízení rizik jsou uvedeny v následujícím diagramu:



Obrázek 3: Obecný proces řízení rizik (zdroj: http://www.sukl.cz/leciva/doplnek-20)

Tento proces průběžně kontroluje a přehodnocuje rizika jakosti po celý životní cyklus léčivého přípravku. Základním úkolem je posouzení rizika. Riziko se může posoudit pomocí těchto tří otázek:

- „*Co by mohlo selhat?;*
- *Jaká je pravděpodobnost tohoto selhání?;*
- *Jaké jsou důsledky a závažnost selhání?"* [52].

Rizika je dále nutné kontrolovat – účelem této kontroly je riziko snížit na co nejnižší úroveň a z hlediska aktéra na nejpřijatelnější úroveň. K tomuto procesu je možné použít tyto následující otázky:

- *„Přesahuje riziko přijatelnou úroveň?;*
- *Co lze učinit ke snížení rizik?;*
- *Jaká je vhodná rovnováha mezi prospěchem, riziky a zdroji?;*
- *Vznikají v důsledku kontroly identifikovaných rizik nějaká nová rizika?"[52].*

Snížení rizika na přijatelnou úroveň se zaměřuje na preventivní opatření proti rizikům. Snížení rizika zahrnuje opatření nebo určování pravděpodobnosti možné škody. Opatření, která pomáhají snížit riziko, zároveň mohou do procesu zavést nová rizika nebo zvýšit jiná

stávající rizika, proto je velmi důležité přezkoumat tato opatření po zavedení, aby se vyhodnotily možné změny v ostatních rizicích [52].

1.13.1 Metodika řízení rizik

Posouzení rizik jakosti léčivého přípravku může být posuzováno různými způsoby, především prostřednictvím metod využívajících sběr dat. Základní metody jsou tyto:

- *„vývojové diagramy;*
- *kontrolní listy;*
- *mapování procesů;*
- *diagramy příčin a následku“[52].*

Farmaceutický průmysl a regulační autority používají různé analytické nástroje, které komplexně řeší metodiku řízení rizik. Nástrojů je větší počet, patří mezi ně například: Analýza možných vad a jejich důsledků (Failure Mode Effects Analysis) – FMEA, Analýza možných vad, jejich důsledků a kritičnosti (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis) – FMECA, Analýza stromu poruchových stavů (Fault Tree Analysis) – FTA, Analýza nebezpečí a kritické kontrolní body (Hazard Analysis and Critical Control Points) – HACCP. Práce se bude dále zabývat metodou FMEA, jelikož se jedná o nejpoužívanější metodu ve farmaceutickém průmyslu [52].

1.13.2 Metoda FMEA (Failure Mode and Effect Analysis – Analýza možných vad a jejich následků)

Jednou z nejpoužívanějších metod je analýza FMEA – tato analýza vyhodnocuje různé selhání procesů a odhaduje jejich dopad na vlastnosti produktu. Poté, co se tato selhání identifikují, je možné se pokusit o eliminaci, která počítá se znalostí daného procesu či produktu.

Jde o technickou analýzu, jejímž hlavním úkolem je identifikovat rizika, která mohou vzniknout a odhalit jejich míru [53]. Dle statistik se odhaduje, že tato metoda je schopná odhalit 70-90% chyb a tedy ve velké míře předejít možným rizikům [54].

Tato metoda se poprvé objevila v roce 1949 v Armádě Spojených států amerických a věnovala se analýze, jak se lze co nejlépe vyvarovat chyb u strojů, které jsou převáženy armádou. Dále začala tuto metodu používat ve vesmírných výzkumech společnost NASA. V roce 1970 ji použila společnost Ford v souvislosti se špatnou kvalitou vozu Ford Pinto. Od té doby tuto metodu používají automobilové společnosti po celém světě [55]. Na tomto základě se začala tato metoda využívat i ve zdravotnictví. Následně byla vytvořena norma ISO 14971 pro zdravotnické prostředky, kde je FMEA analýza popsána jako nejlepší nástroj pro minimalizaci možných rizik ve fázi životního cyklu výrobků či materiálu [56].

Hodnocený systém, pro který je potřeba udělat analýzu rizik se nejprve rozebere na jednotlivé činnosti/komponenty a určí se možnosti selhání a jejich následky [54].

Pro každé selhání/riziko se stanoví:

1) závažnost selhání (Severity – S);
2) pravděpodobnost výskytu (Occurence – O);
3) detekovatelnost (Detectability – D);
4) míra rizika (Risk Priority number – RPN).

RPN je podstatným ukazatelem a má specifický způsob ke svému určení – vypočítá se jednoduchým výpočtem vzorce, viz níže, kde se dosadí stanovené hodnoty již dříve uvedených prvků: $RPN=S\times O\times D$ *[53]*

2 CÍL PRÁCE

Distribuce je dlouhodobý a komplexní proces, do něhož je zapojeno velké množství aktérů na různých úrovních. Je proto přirozené, že jeho realizace je doprovázena vznikem řady možných rizik, která mohou celý proces zpomalovat, ztěžovat či ohrozit kvalitu léčivých přípravků. Z tohoto důvodu by měl mít každý aktér distribučního řetězce vypracovány standardní postupy, jejichž účelem je definovat možná rizika, jejich dopady a následné řešení.

Cílem práce je porovnat a vyhodnotit standardní operační postupy dvou typů aktérů v rámci distribuce (velkodistribuční společnosti a nemocniční lékárny) s ohledem na to, že u těchto dvou aktérů je možné předpokládat komplexní a velký počet operací, lze také očekávat obsáhlou dokumentaci a podklady k standardním postupům, které jsou základem pro analýzu práce. V případě velkodistribučních společností se jedná o tři, které mají velký vliv na distribuci léku po České republice. ***Chemark, Dr. Max a PharmAZet –*** u těchto tří aktérů bude provedeno srovnání s cílem určit shodné a rozdílné standardy. Dále je cílem práce porovnat standardní operační postupy dvou vybraných institucí, tedy ***Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní nemocnice v Motole***, konkrétně standardních operačních postupů určených pro příslušné nemocniční lékárny. Posledním cílem práce je na základě analýzy detailních podkladů jednoho z aktérů, konkrétně ***PharmAZet***, vyhodnotit, v jaké míře je ovlivněná detailní systematizace standardních operačních procedur ze strany regulace a právních norem a v jaké míře hraje roli institucionální paměť a zkušenost, případně rozsah operací daného aktéra.

3 METODIKA

Pro účely práce a prováděné analýzy byly získány v součinnosti s konzultantkou práce MUDr. Luďkou Fyles relevantní podklady od výše uvedených tří velkodistributorů a dvou institucí provozujících nemocniční lékárny. Tyto podklady byly vyžádány s podmínkou, že se musí jednat o dokumenty podstatné z hlediska tématu standardních operačních procedur možné minimalizace rizik, zároveň ale byly využity a analyzovány všechny dokumenty, které byli aktéry poskytnuty s tím, že mají určitou míru návaznosti na tato témata.

Na úrovni tří velkodistributorů, Chemark, Dr. Max a PharmAZet, byla použita komparace ke srovnání standardních operačních procedur daných aktérů. Kromě této základní úrovně byl komparován také způsob využití FMAE metody v rámci standardních operačních procedur, jelikož je předpoklad, že tato metoda byla jako nejpoužívanější metoda podstatně rozpracována a detailně řešena v rámci poskytnuté dokumentace.

V návazností byly komparovány standardní operační procedury nemocničních lékáren na základě dokumentace, kterou poskytli jejich provozovatelé, tedy Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní nemocnice v Motole.

Následně proběhla podrobná analýza vybraného případu z řad velkodistributorů, kde byla zjišťována a řešena struktura, detailní řešení a specifikace standardních operačních procedur již na úrovni řešení konkrétních možných rizik z hlediska distribučního procesu. Zaměření bylo především na zjištění, jakým způsobem jsou rizika vybrána, hodnocena, případně řešena.

Komparací na základní úrovni dokumentace v případě tří distributorů a dvou nemocničních lékáren bylo možné kriticky zhodnotit přístup aktérů distribučního procesu jak v rámci stejného typu aktéra, tak i ve srovnání dvou odlišných typů aktérů. Podrobnou analýzou jednoho vybraného aktéra pak bylo možné představit návazné již detailní řešení tématu v rámci fungování standardních operačních procedur – tato analýza pomohla uvést zmíněné komparace do kontextu komplexního fungování standardních operačních procedur z hlediska regulace (právních norem), ale i potřeba a praxe konkrétní aktérů.

4 VÝSLEDKY

4.1 Komparace distributorů

4.1.1 Komparace SOP distributorů

V rámci komparace SOP tří distributorů Dr. Max, Chemark a PharmAZet lze konstatovat, že SOP dvou prvních jmenovaných jsou značně podobná se stejnou strukturou a obdobným obsahem. V případě PharmAZet lze hovořit o stejné struktuře, která sleduje stejné logické dělení, ale obsahově se jedná o více detailní tedy i rozsáhlejší SOP. Distributoři se v rámci úrovně detailů a popisnosti SOP liší s nejvyšší pravděpodobností z důvodu rozdílné míry potřeby specifikace jednotlivých operací.

Z hlediska porovnání struktury je možné definovat tyto body, které jsou pro SOP všech distributorů totožná:

a) proces řízení rizik;
b) rozsah aplikace QRM;
c) kritické situace a stavy;
d) proces řízení rizik pro jakost;
e) posouzení rizik;
f) identifikace možných rizik v rámci procesu distribuce;
g) analýza a hodnocení rizik metodou FMEA;
h) kontrola rizik;
i) přezkoumání rizik.

4.1.2 Komparace FMEA analýzy distributorů

V rámci použité FMEA analýzy byly pro výpočet míry rizika (RPN) použity tři základní parametry – závažnost selhání, pravděpodobnost výskytu a detekovatelnost.

Prvním parametrem je hodnocení závažnosti selhání, dále hodnocení pravděpodobnosti výskytu, hodnocení detekovatelnosti chyby a hodnocení míry rizik. V tomto pořadí jsou prezentovány zjištění v rámci komparace daných metodik.

Tabulka 1: Hodnocení závažnosti selhání (zdroj: vlastní)

Hodnocení závažnosti selhání					
Dr. Max (škála 1-5)		Chemark (škála 1-5)		PharmAZet (škála 1-10)	
závažnost selhání	popis	závažnost selhání	popis	závažnost selhání	popis
1 zanedbatelná	Neovlivní provedení kroku/činnosti/parametru	1 zanedbatelná	Neovlivní provedení kroku/činnosti/parametru	1 žádná (none)	žádný efekt
2 malá	Vliv na provedení kroku/činnosti parametru	2 malá	Vliv na provedení kroku/činnosti parametru	2 velmi nepatrná (very slight)	velmi mírný vliv
3 střední	Selhání naruší provedení kroku/činnosti/parametru	3 střední	Selhání naruší provedení kroku/činnosti/parametru	3 nepatrná (slight)	mírný vliv
4 varovná	Selhání významně naruší provedení kroku/činnosti/parametru	4 varovná	Selhání významně naruší provedení kroku/činnosti/parametru	4 mírná (minor)	menší vliv na výkon
5 kritická	Selhání znemožní provedení kroku/činnosti/parametru	5 kritická	Selhání znemožní provedení kroku/činnosti/parametru	5 střední (moderate)	výkon mírně ovlivněn
/	/	/	/	6 závažná (significant)	výkonnost byla degradována, ale byla funkční a bezpečná.
/	/	/	/	7 významná (major)	výkon je vážně ovlivněn, ale přípravek je stále funkční a bezpečný
/	/	/	/	8 mimořádná (extreme)	přípravek, je bezpečný ale neúčinný
/	/	/	/	9 vážná (serious)	potencionální, nebezpečný účinek
/	/	/	/	10 riziková (hazardous)	nebezpečný účinek, bez varování

V rámci komparace metodiky k hodnocení závažnosti selhání je možné konstatovat, že využitý systém je u dvou distribučních společností, konkrétně Dr. Max a Chemark totožný. Jedná se o systém se škálou hodnocení v kategoriích 1-5. Oproti tomu PharmAZet používá škálu 1-10, což umožňuje přesnější hodnocení. Rozsahu škály a jednotlivým kategoriím pak plně odpovídají využité popisy, kdy lze v případě Dr. Max a Chemark hovořit o více indikativních popisech.

Tabulka 2: Hodnocení pravděpodobnosti výskytu (zdroj: vlastní)

Hodnocení pravděpodobnosti výskytu					
Dr. Max (škála 1-5)		Chemark (škála 1-5)		PharmAZet (škála 1-10)	
pravděpodobnost výskytu vady	četnost vady	pravděpodobnost výskytu vady	četnost vady	pravděpodobnost výskytu vady	četnost vady
1 zanedbatelná	nepozorovaná	1 zanedbatelná	nepozorovaná	1 téměř nemožná (almost impossible)	1 v 1 500 000
2 malá	vzácná	2 malá	vzácná	2 velice malá (remote)	1 ve 150 000
3 střední	někdy	3 střední	někdy	3 velmi nepatrná (very slight)	1 v 15 000
4 varovná	často	4 varovná	často	4 nepatrná (slight)	1 ve 2 000
5 kritická	téměř často	5 kritická	téměř často	5 nízká (low)	1 ve 400
/	/	/	/	6 střední (medium)	1 v 80
/	/	/	/	7 středně vysoká (moderately high)	1 ve 20
/	/	/	/	8 vysoká (high)	1 v 8
/	/	/	/	9 velmi vysoká (very high)	1 ve 3
/	/	/	/	10 téměř jistá (almost certain)	1 ve 2

V průběhu komparace metodiky hodnocení pravděpodobnosti výskytu byla opět prokázána shoda mezi použitými škálami a kategorizací ze strany Dr. Max a Chemark, kdy obě využívají škálu 1-5. Zároveň určují četnost vady nikoliv výčtem – udaným počtem, ale slovně. Oproti tomu metodika PharmAZet pracuje se škálou 1-10, tedy s možností specifičtějšího hodnocení. Zároveň navázaná škála četnosti vady využívá číselné škály, a to v takové míře, že krajní kategorie „téměř nemožné“ má udanou míru četnosti vady 1 v 1,5 míře rizika.

Tabulka 3: Hodnocení detekovatelnosti chyby (zdroj: vlastní)

Hodnocení detekovatelnosti chyby					
Dr. Max (škála 1-5)		Chemark (škála 1-5)		PharmAZet (škála 1-10)	
detekovatelnost	pravděpodobnost odhalení chyby	detekovatelnost	pravděpodobnost odhalení chyby	detekovatelnost	pravděpodobnost odhalení chyby
1 vysoká	téměř jistá	1 vysoká	téměř jistá	1 téměř jistá	téměř jisté, že kontrola návrhu zjistí potenciální chybu
2 uspokojivá	vysoká	2 uspokojivá	vysoká	2 velmi vysoká	vysoká šance, že kontrola detekuje potencionální chybu
3 střední	střední	3 střední	střední	3 vysoká	kontrola nadměrné náhody zjistí potencionální chybu
4 malá	nízká	4 malá	nízká	4 středně vysoká	náhodná kontrola, detekuje potencionální chybu
5 zanedbatelná	téměř nejistá	5 zanedbatelná	téměř nejistá	5 střední	kontrola s nízkou pravděpodobností detekuje chybu
/	/	/	/	6 nízká	velmi malá kontrola, detekuje potencionální chybu
/	/	/	/	7 velmi nízká	kontrola nadměrné náhody zjistí potencionální chybu
/	/	/	/	8 pravděpodobná	vzdálená kontrola, náhodně zjistí příčinu
/	/	/	/	9 velmi nepravděpodobná	velmi malá pravděpodobnost, že kontrola detekuje chybu
/	/	/	/	10 úplná	žádná kontrola nezjistí

				nejistota	potencionální příčinu

V rámci komparace metodiky hodnocení detekovatelnosti chyby tří distributorů se prokázala opětovně shoda metodik Dr. Max a Chemark, jak z hlediska využité škály s kategoriemi 1-5, a to jak v případě samotné detekovatelnosti, tak i v případě škály pravděpodobnosti odhalení chyby. Oproti tomu metodika PharmAZet využívá jak pro detekovatelnost, tak pro pravděpodobnost odhalení škálu 1-10, přičemž právě v pravděpodobnosti odhalení chyby nevyužívá poměrně obecné kategorie jako Dr. Max a Chemark (např. střední, nízká atd.), ale využívá specifičtější a popisnější formulace, což může pomoci v praktickém využití metodiky (např. velmi malá kontrola, detekuje potenciální chybu).

Tabulka 4: Hodnocení míry rizik (zdroj: vlastní)

Hodnocení míry rizik					
Dr. Max (škála 1-3)		Chemark (škála 1-3)		PharmAZet (škála 1-3)	
míra rizika	RPN	míra rizika	RPN	míra rizika	RPN
1 vysoká	27-125	1 vysoká	28-125	1 vysoká	344-1000
2 střední	9-26	2 střední	9-27	2 střední	126-343
3 nízká	1-8	3 nízká	1-8	3 nízká	1-125

Z hlediska hodnocení míry rizik ze strany distributorů opět byla téměř absolutní shoda v metodice Dr. Max a Chemark, přičemž oba dva aktéři využívají škálu 1-3 s určením konkrétní míry RPN. V tomto určení se mírně liší – v kategorii střední ji Dr. Max určuje v hodnotě 9-26 a Chemark v hodnotě 9-27. V kategorii vysoká ji Dr. Max uvádí v hodnotě 27-125 a Chemark 28-125. Jedná se tedy o velmi mírnou odchylku, kterou netřeba považovat za zásadní. Oproti tomu metodika využitá PharmAZet je zásadně rozdílná. Využívá sice škálu o třech kategoriích, nicméně hodnoty RPN jsou pro celou škálu v rozmezí 1-1000, oproti 1-125 zbývajících dvou distributorů. Jedná se tedy o poměrně zásadní rozdílné vnímání nikoliv škály ale hodnot, které jsou dány třem využitým kategoriím.

4.1.3 Řízení rizik dle PharmAZet

Výše byla uvedena komparace standardní operační procedury dle tří velkodistributorů. Z představených dat je patrná především hlavní struktura, kterou bylo zároveň cílem najít ve všech třech případech. Je však potřeba doložit, že tyto dokumenty se dále rozvíjejí do detailních metod analýz a postupů, a i menší rozdíl v základní struktuře základních dokumentů je pak v dalších úrovních dokumentů a jimi popisovaných metod zásadní. Zároveň je vhodné ilustrovat komplexnost vnitřních postupů velkodistributorů a danou míru vnitřní regulace určenou požadavky praxe a státních regulátorů. Níže jsou v rámci vložených tabulek uvedeny tři systémy řízení rizik velkodistributora PharmAZet, konkrétně řízení rizik pro distribuci, sklad a výrobu. Tabulky neobsahují veškerá data poskytnutá

velkodistributorem, ale vybrané ilustrativní případy, které ale zachovávají strukturu a celkovou výpovědní hodnotu původního materiálu.

PharmAZet pro účely identifikování rizik využívá FMEA analýzu (metodika a využití této analýzy je popsána v kapitole – 2.13.2). Z materiálů je patrné, že v definování a řešení identifikovaných rizik má podstatnou roli zkušenost a praxe velkodistributora a v této úrovni tedy hraje podstatně menší roli vyžadovaný standard vlivem regulace a právních norem.

U identifikovaných možných rizik PharmAZet určuje průměrně nízkou míru rizikovosti. Konkrétně v případě možných rizik, které mohou vzniknout v rámci skladovacího procesu a v rámci příjmu léčiva od výrobce velkodistributorovi, je vnímána míra rizikovosti stejně – na nízké úrovni. V případě distribuce je patrná průměrná střední míra rizikovosti, respektive v jednom případě vysoká míra rizikovost. Toto dokládá potřebu PharmAZet identifikovat všechna potřebná rizika, přestože jejich význam z hlediska rizikovosti je minimální.

Podstatný vliv praxe a zkušenosti PharmAZet na identifikování a definování rizik dokládají například „riziko vysoké vlhkosti ve skladovacích prostorách“, u kterého je v návaznosti definovaný postup, který svými specifiky dokládá jedinečnost jeho užití právě pro potřeby a podmínky PharmAZet. Dalším příkladem je možné riziko „přeprava LP překročila stanovené limity“, u kterého se velkodistributor zabývá již konkrétně možnou chybou „klimatizace během přepravy“. Dalším příkladem je možné riziko „stahované zboží není zablokováno proti prodeji“, které vlastní identifikací, ale i navázanými postupy a procedurami vykazuje míru reálné zkušenosti PharmAZet – vyžadované opatření to dokládá: „Vždy vyžadujeme potvrzení od skladové referentky o zablokování výdeje LP“.

Tabulka 5: Tabulka rizika od výroby k distributorovi (zdroj: PharmAZet; upravil Autor)

Možné riziko	Potenciál selhání	Vážnost	Potencionální příčina selhání	Výskyt	Doporučená opatření	Detekovatelnost	RPN	Míra rizika
Přeprava LP překročila stanovené limity.	Chyba klimatizace během přepravy.	7	Chyba klimatizace během přepravy. Nedodržení přepravních podmínek.	5	Podmínky při přepravě LP jsou sledovány ústřednami dat. Záznamníky dat jsou do zásilky vloženy výrobcem LP. Podmínky přepravy pravidelně kontroluje oddělení kvality.	1	35	Nízká
Příjem LP bez platného rozhodnutí o registraci.	Příjem nesprávné přepravy nebo padělaného LP.	9	Příjem LP bez platné registrace z důvodu nesprávné přepravy nebo přijetí padělaného LP.	2	Do seznamu produktů lze přidat pouze LP s platným registračním povolením. Registrační číslo LP se kontroluje během příjmu LP.	1	18	Nízká
Příjem padělaného LP.	Dodaný falešný LP, namísto LP s platným registračním povolením.	10	Falešný LP by mohl být dodán namísto originálního LP. LP by mohl být během transportu ukraden a doplněn padělaným LP.	3	Provádí se komunikační tok s výrobcem LP a je předávána každá zásilka LP. LP se kontroluje, během příjmu a během postupu uvolňování šarže. Každá dávka LP je testována podle schválené specifikace po přepravě do EU.	3	90	Nízká
Příjem LP od nekvalifikovaného výrobce.	Příjem různých LP. Nižší důvěra v dodržování norem EU při výrobě LP.	9	Nesprávná přeprava z jiného výrobního místa již kvalifikovaného výrobce. Přeprava je určena pro jiný region než EU.	3	Provádí se komunikační tok s výrobcem LP a je předávána každá zásilka LP. Výrobce LP je kontrolován během příjmu a během uvolňování šarže.	2	54	Nízká

Příjem LP od výrobce bez registrace.	Příjem různých LP. Žádná důvěra v dodržování standardů při výrobě LP. Porušení registrace.	9	Příjem LP od jiného výrobce. Vypršení platnosti certifikace výrobce.	4	Provádí se komunikační tok s výrobcem LP a je předávána každá zásilka LP. Výrobce LP je kontrolován během příjmu a během uvolňování šarže.	2	72	Nízká
Příjem poškozeného LP od výrobce.	Může být ovlivněn vzhled a funkčnost poškozeného LP.	2	LP je zkontrolován. Poškozené LP by měly být identifikovány během odběru vzorků a kontroly dávky LP	7	LP může být poškozen při expedici, přepravě nebo přijetí. Může to být způsobeno podmínkami nebo personálem.	2	28	Nízká
Krádež LP během přepravy.	Ukradené LP mohou být použity v nelegálních dodavatelských řetězcích. LP může být dodáván pacientům bez testování.	9	Ukradené LP mohou být použity v nelegálních dodavatelských řetězcích. LP může být dodáván pacientům bez testování.	3	LP může být během přepravy ukraden.	2	54	Nízká
Příjem nesprávného množství LP.	Množství LP neodpovídá dokumentaci.	5	LP může být během přepravy ukraden. Během transportu může dojít ke ztrátě LP. Mohlo by dojít k chybě dokumentaci.	3	Množství LP se kontroluje během příjmu LP proti dokumentaci.	2	30	Nízká

Nesprávné skladovaní LP.	Kvalita, účinnost a bezpečnost LP by mohla být ovlivněna, pokud není skladována za stanovených podmínek.	10	LP by mohl být umístěn v podmínkách skladování, které nesplňují požadované podmínky uchovávání LP.	2	Podmínky skladování LP jsou komunikovány se skladovým personálem. Podmínky skladování jsou uvedeny na vnějším balení LP.	2	40	Nízká
Porušení podmínek skladování LP během skladování ve skladu.	Kvalita, účinnost a bezpečnost LP by mohla být ovlivněna narušením podmínek skladování LP.	10	Podmínky skladování ve skladu mohou být narušeny přírodními vlivy, technickými chybami nebo činností člověka.	3	Podmínky ve skladu jsou průběžně monitorovány. Generátor elektrické energie je k dispozici v prostorách skladu v případě výpadku proudu. Pracovníci skladu absolvují pravidelná školení.	2	60	Nízká
Vzorek LP není pro šarži reprezentativní.	Nesprávné výsledky testů kontroly kvality.	10	Porušení schváleného plánu odběru vzorků.	3	Plán odběru vzorků je připraven pro každou dávku LP. Odběr vzorků je přezkoumáván během předání dokumentace.	3	90	Nízká
Předání nesprávného LP k distribuci.	Nesprávné předání LP k distribuci.	10	Chyba ve skladu	2	Požadovaná dokumentace je dodávána distribučnímu oddělení, stejně jako personálu skladu, pro předání LP k distribuci. Tok produktů je sdělen mezi distribucí a skladem.	1	20	Nízká
Personál není vyškolen k plnění svých úkolů.	Chyba při plnění úkolů.	9	Nedostatečná odborná příprava. Školení personálu není efektivní.	3	Školení je poskytováno v pravidelných intervalech podle schváleného plánu všem dotčeným osobám . Úkoly prověřuje druhá osoba a ověřuje správný výkon úkolů.	3	81	Nízká

Tabulka 6: Tabulka rizika distribuce/ Tabulka rizika sklad (zdroj: PharmAZet; upravil Autor)

Možné riziko	Potenciál selhání	Vážnost	Potencionální příčina selhání	Výskyt	Doporučená opatření	Detekovatelnost	RPN	Míra rizika
Riziko výkyvu teplot ve skladových prostorách.	Znehodnocení LP.	9	Nedostatečná kontrola funkčnosti zařízení na měření teploty; technická chyba zařízení; nedodržování postupů stanovených v rámci metrologického řádu.	4	Zařízení na měření teploty je vybaveno signalizací pro případ, že stanovené teplotní rozmezí je překročeno (alarm). Zařízení pro sledování teploty je vybaveno baterii. Stanovení předem schváleného postupu pro případ, že dojde k signalizaci odchylky. Pravidelná kontrola funkčnosti zařízení pro sledování teploty (alarmu).	2	72	Nízká
Riziko technické závady ve skladu.	Nedostatečné technické vybavení potřebné pro dodržování zásad SDP.	9	Nedodržování zásad SDP	3	Pravidelné revize všech zařízení.	3	81	Nízká
Riziko vysoké vlhkosti ve skladových prostorách.	Znehodnocení LP.	8	Nefunkčnost měřících zařízení a jejich nedostatečná kontrola; nedodržování postupů metrologického řádu.	3	Pravidelná kontrola podmínek uchovávání LP ve skladu. Pravidelná kontrola funkčnosti zařízení pro sledování vlhkosti (alarmu). Zařízení pro sledování vlhkosti je vybaveno baterii.	2	48	Nízká
Vniknutí cizí osoby do skladových prostorů.	Znehodnocení LP. Krádež.	9	Nedostatečné zabezpečení skladu a nepravidelná kontrola zařízení, která zabezpečují sklad před vniknutím cizích osob.	2	Skladové prostory jsou uzamčeny. Sklad je zajištěn proti vniknutí cizích osob.V případě překonání bezpečnostních opatření a vniknutí do skladu a odcizení LP, musí dojít k okamžitému nahlášení statní regulační autoritě.	2	36	Nízká
Nekvalifikovaní zaměstnanci.	Nesprávné zacházení s LP.	8	Nedostatečné školení a neodbornost zaměstnanců.	3	Vstupní a opětovné proškolování pracovníků v pravidelných	2	48	Nízká

			Nedodržení předepsaných postupů.		intervalech.			
Neoprávnění dodavatelé.	Padělky, znehodnocení LP, černý trh s LP.	9	Příjem padělků nebo LP s kterými bylo zacházeno v nesouladu s podmínkami SDP.	3	Pravidelná kontrola dodavatelů.	2	54	Nízká
Riziko nedodržení teplotních podmínek při přepravě LP směrem do skladu.	Znehodnocení LP.	8	Nedostatečně proškolení a neprověření řidiči. Nevyhovující, chybějící nebo nekalibrovaná měřící zařízení.	3	Proškolování řidičů, pravidelná kalibrace teplotních zařízení, kontrola dokumentace, v které jsou záznamy teplot po dobu přepravy.	1	24	Nízká
Riziko vibrací a otřesů během převozu LP.	Znehodnocení LP.	7	Nedostatečné proškolení řidičů. Nezpůsobilá vozidla pro transport LP. Nekvalitní cesty.	3	V rámci příjmu zboží je nezbytná kontrola obalů LP.	2	42	Nízká
Zboží není naskladněno do karantény.	Distribuce nepropuštěného LP.	9	Nedostatečná komunikace mezi zaměstnanci distribuční společnosti a referentem skladu; neznalost pracovních postupů souvisejících s podmínkami SDP.	2	Příjem LP je kontrolován druhou osobou. LP s krátkou expirací nebo se závadou v jakosti musí být umístěn do karantény nebo jiného k tomu vyhrazeného prostoru.	3	54	Nízká
Riziko neúplné dokumentace při příjmu.	Chybné naskladnění LP. Nesouhlasící množství LP.	8	Nedostatečné proškolování zaměstnanců. Neoprávnění dodavatelé.	3	Opakované proškolování zaměstnanců, kontrola všech dokumentů během příjmu LP.	2	48	Nízká
Záměna LP při příjmu.	V dokumentu je uveden jiný produkt než je fyzicky přijímán.	9	Nedostatečné proškolování zaměstnanců. Neúplná dokumentace LP při příjmu.	3	Opakované proškolování zaměstnanců, dvojitá kontrola příjmových dokladů a fyzická kontrola doručeného zboží.	1	27	Nízká
Riziko chybného vyplnění dokladu o příjmu (včetně protokolu o škodě).	Neúplné nebo chybné vyplnění dokumentu. Záměna LP	8	Nedostatečné školení zaměstnanců, neznalost pracovních postupů. Chybějící dokumenty při příjmu.	4	Opakované proškolování zaměstnanců.	2	64	Nízká

4.2 Komparace nemocničních lékáren

4.2.1 Komparace SOP nemocničních lékáren

Dále jsem analyzovala SOP z IKEM (Institut klinické a experimentální medicíny). IKEM je specializované klinické a vědeckovýzkumné pracoviště, které je v tomto ohledu ve svém oboru největší v České republice. IKEM se skládá ze čtyř odborných center, osmi klinik a patnácti odborných pracovišť [57]. Nemocniční lékárna, která se stará o všechny potřebné léky na celém tomto pracovišti, nepoužívá na rozdíl od výrobce a distributora k analýze rizik FMEA metodu, ale SOP vytváří na základě vnitřních stanov a směrnic. V celém distribučním procesu musí právě nemocniční lékárna systematicky plánovat objednávky více než ostatní aktéři. Tato lékárna má několik odvětví, u kterých se musí postarat o správné doručení léčivého přípravku ke koncovému uživateli. Vydává léčivý přípravek jak veřejnosti, tak pacientovi, který je v péči nemocničních oddělení. Podobně jako výrobce či distributor musí dohlížet na správné hospodaření s léčivými přípravky a zajistit správné skladování léčivých přípravků a manipulaci s nimi.

V rámci IKEM jsem získala konkrétně tyto relevantní dokumenty: „Kontrola skladování a manipulace s léčivými přípravky na klinikách IKEM“, dále „Směrnice o provozu oddělení výdeje léčiv pro veřejnost“, „Podávání léčivých přípravků“ a „Hospodaření s léky v IKEM“. Ačkoliv je jen jeden z těchto dokumentů označen v rámci vnitřní systematizace IKEM jako SOP, lze všechny jmenované považovat za relevantní z hlediska funkce standardní operační procedury.

Druhým pracovištěm, ze kterého jsem získala SOP, respektive komplexní dokument „Pracovní řád Nemocniční lékárny“, je Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice v Motole. Jedná se o největší nemocniční komplex v České republice, ve kterém probíhá i výuka 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. V případě této nemocniční lékárny se jedná o pevnou součást struktury Fakultní nemocnice v Motole. Lékárna je svojí kapacitou jedna z největších v České republice, zaměstnává zhruba 90 lidí [58].

Samotný pracovní řád obsahuje velké množství informací, které zahrnují mnohem větší oblast a počet procedur než samotné SOP. Je pochopitelné, že takto velká nemocniční lékárna má, z hlediska zapojení do poměrně obsáhlé struktury Fakultní nemocnice Motol, potřebu mít komplexní dokument, ve kterém budou příslušné aspekty spojené s její činností patřičně provázány a řešeny dostatečně komplexně. Z tohoto hlediska se zásadní a relevantní část řeší především (nikterak výhradně) v rámci kapitol „8. Provoz pracoviště“ (konkrétně „8.1. Charakteristika pracovníků lékárny“), „10. Příjem a výdej léčiv a dalšího sortimentu“, „11. Kontrola léčiv“ a „15. Skladové kontroly“.[1]

Z hlediska porovnání zmíněných dokumentů z nemocničních lékáren IKEM a Fakultní nemocnice Motol lze konstatovat shodu těchto dokumentů zejména v těchto směrech:

[1] Pracovní řád Nemocniční lékárny“, je Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice v Motole

a) odpovědnost pracovníků při zacházení s léčivými přípravky;
b) objednávání léčivých přípravků;
c) příjem léčivých přípravků;
d) skladování léčivých přípravků;
e) předepisování léčivých přípravků;
f) zajišťování léčivých přípravků;
g) podávání léčivých přípravků;
h) kontrola skladování a manipulace;
i) jakost a kvalita léčivých přípravků;
j) dokumentace a administrativa na pracovišti.

Tyto osy jsou v rámci dokumentů získaných z pracovišť přítomny v rámci standardních operačních procedur obou institucí. Je tedy možné hovořit o jejich klíčovém významu, jakožto možného standardu v rámci standardních operačních procedur v rámci nemocničních lékáren.

V rámci dokumentace je možné pozorovat vliv specializace, především IKEM, na strukturu a samotný obsah dokumentů relevantních pro standardní operační procedury. Příkladem je zaměření v rámci dokumentace IKEM na tzv. Antibiotické středisko IKEM. Obecně však lze potvrdit vysokou totožnost obsahu (dle představených os), ač v jiném formátu, který odpovídá té, či oné instituci.

5 DISKUZE

Distribuční proces léčebných prostředků je komplexní fenomén, zahrnující velký počet aktérů a zároveň zajišťující klíčový aspekt fungujícího zdravotnického systému, dodání účinného a bezpečného léku pacientům. Jako takový je distribuční proces sledován a regulován. Česká republika má poměrně dlouhou historii regulace toho odvětví, a to již od první republiky. Nyní je podstatný pro standard v rámci regulace historický vývoj samostatné České republiky, jmenovitě pak vstup a členství České republiky v Evropské unii. V rámci členství dochází k přejímání evropských standardů a v tomto ohledu k plnému začleňování České republiky do jednotného trhu. Například směrnice 2001/83/ES zásadně sjednocuje standardy v celé Evropské unii včetně České republiky.

Jelikož je celé odvětví podstatně regulováno, včetně na něj přímo zaměřené činnosti Státního ústavu pro kontrolu léčiv, je celý proces systematizován. Z pohledu jednotlivých aktérů jsou veškeré s ním spojené procedury dokumentovány a řešeny detailně tak, aby bylo zajištěno dodržování veškeré existující regulace.

Na úrovni tohoto detailního řešení jednotlivých procedur a nastavování vnitřního standardu zároveň dochází k odchylkám u jednotlivých aktérů distribučního procesu, a to nejenom v případě různých typů aktérů, což lze očekávat, ale i v případě jednoho typu aktéra. Konkrétně v případě komparace standardních operačních procedur velkodistributorů bylo zjištěno, že základní logiku a strukturu, jakými dané procedury určují, mají stejnou, tzn. řešení proces řízení rizik; rozsah aplikace QRM; kritické situace a stavy; proces řízení rizik pro jakost; posouzení rizik; identifikace možných rizik v rámci procesu distribuce; analýza a hodnocení rizik metodou FMEA; kontrola rizik a přezkoumání rizik. Nicméně míra a detailnost rozpracování jednotlivých kategorií potvrzuje, že jistá variabilita existuje, především v případě, kdy bylo studované využití metody FMEA, kdy se ukázalo, že jednotliví velkodistributoři mají potřebu využívat jinou škálu pro různě měřené kategorie metodou FMEA. Například v případě hodnocení rizik se kategorizace pohybovala na škále tří možných kategorií, nicméně rozsah RPN byl pro jednoho velkodistributora v rámci těchto tří kategorií 1-1000 RPN a pro zbývající dva velkodistributory byl 1-125 RPN. Toto lze přisuzovat jinému počtu operací a konkrétním potřebám velkodistributora, kdy jeho práce vyžaduje větší citlivost v daném kritériu. Lze tedy tvrdit, že z hlediska standardních operačních postupů a prostřednictvím analýzy FMEA metody má daný sektor z hlediska jednoho typu aktéra standardizovaný přístup. Stejné dokládá i analýza relevantních dokumentů vybraných institucí IKEM a Fakultní nemocnice v Motole z hlediska standardních operačních procedur určených pro jejich nemocniční lékárny. Ač bylo potřeba analyzovat více dokumentů různých typů, jelikož obě dvě instituce využívají jiné standardy pro formáty svých vnitřních předpisů, bylo zjištěno, že tématy a v principu i členěním se v hlavních částech shodují. Jiné bylo jen provázání těchto standardů s jinými zařízeními v rámci daných institucí, což je pochopitelné s ohledem na jejich rozdílnou strukturu a zaměření. Lze tedy také potvrdit, že standardy jsou v hlavních oblastech stejné a dochází pouze k dílčím úpravám, které odpovídají specifické podobě dané instituce. Analýza konkrétního případu velkodistributora PharmAZet ukázala, že v rámci detailního řešení

možných rizik jsou danou společností zpracovány velmi detailní a přesné podklady, které zohledňují veškeré potřebné kategorie (jmenovitě například potenciál selhání u daného rizika, vážnost rizika a možný výskyt rizika), zároveň řeší souvztažnost mezi danými kategoriemi a poskytují tak velmi komplexní systém, který může být využíván danou společností. Je patrné, že takto detailní systematizace vychází nejen z platné regulace, ale zároveň i z institucionální zkušenosti a paměti a lze tedy tvrdit, že v takovéto míře detailu zpracování je již velká část systematizace závislá na specifickém fungování a zkušenosti daného aktéra.

6 ZÁVĚR

Tato práce se zabývala procesem distribuce léčivého přípravku v České republice, konkrétně hodnocením procesu a opatřeními k minimalizaci rizik u vybraných aktérů. Jelikož se jedná o obsáhlé téma, byla potřeba si pro účely práce definovat základní pojmy a určit si aktéry, kteří jsou součástí distribučního řetězce. Následně byl určen i typ aktérů, kteří byli předmětem analýzy, konkrétně velkodistributoři (Dr. Max, Chemark a PharmAZet) a nemocniční lékárny (Institut klinické a experimentální medicíny a Fakultní nemocnice v Motole). Zároveň bylo potřeba představit kontext, v rámci kterého je téma řešeno, včetně relevantních právních norem České republiky jakožto člena Evropské unie. V souvislosti s uvedením relevantních právních norem byli uvedeni i regulátoři (Státní ústav pro kontrolu léčiv a Ministerstvo zdravotnictví České republiky), spolu s jejich významem a rolí ve vztahu k distribučnímu procesu.

Konkrétně bylo v případě uvedených typů aktérů řešeno, jakým způsobem přistupují k možným rizikům distribučního procesu a jaké v tomto ohledu využívají standardní operační procedury. Předpokladem práce bylo, že standardní operační procedury jsou u stejných typů aktéru stejné. Jinými slovy, že se nijak neliší standard jednotlivých aktérů stejného typu. Potvrdilo se, že standard je skutečně z hlediska struktury a rozeznávaných kategorií téměř stejný. Rozdílné je provázání těchto procedur na strukturu daného aktéra – je rozdílné provázání nemocniční lékárny s vnitřním fungováním Fakultní nemocnice v Motole a nemocniční lékárny s vnitřním fungováním Institutu klinické a experimentální medicíny. Zároveň bylo prostřednictvím analýzy dokumentů, které se věnují další a přesnější identifikaci rizik a které využívá aktér PharmAZet, zjištěno, že se na nižší a detailnější úrovni již více promítá institucionální paměť a zkušenost daného aktéra a že aktéři mají tendenci mít dané procedury specifikované a pro účely práce zpracované nad rámec potřeb ze strany právních norem a regulátorů.

Práce prokázala, že se prostřednictvím příslušné regulace podařilo v určité úrovni vnitřních předpisů a fungování aktérů distribučního procesu nastavit stejný standard, který si následně na nižších úrovních bližší specifikace daní aktéři přizpůsobují své reálné praxi (jak z hlediska vlastní velikosti a struktury, tak i z hlediska vlastní zkušenosti). V tomto ohledu by právě tato úroveň, kde je již možné předpokládat vyšší míru variability, byla vhodným předmětem dalšího výzkumu.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AVEL	Asociace velkodistributorů léčiv
ČAPIL	Česká asociace provozovatelů internetových lékáren
EMA	European Medicines Agency
FMEA	Failure Mode Effects Analysis
FMECA	Failure Mode, Effects and Criticality Analysis,
FTA	Fault Tree Analysis
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points
LP	Léčivý přípravek
QRM	Quality Risk Management
RNP	Risk priority number
RVHP	Rada vzájemné hospodářské pomoci
SDP	Správná distribuční praxe
SFZ (SPOFA)	Spojené farmaceutické závody
SOP	Standartní operační postup
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VCHZ	Východočeské chemické závody
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
ZZ	Zdravotnické zásobování n. p. Praha

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] *Historie farmacie v Českých zemích – Dagmar Broncová-Klicperová | Databáze knih*. nedatováno.

[2] APATYKAR@APATYKAR.CZ, Martin Dockal; e-mail: *APATYKÁŘ®* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://lekarenstvi.apatykar.info/lekarenstvi-u-nas/clanek-4048/

[3] DOHNAL, František a UNIVERZITA KARLOVA. *Studijní texty k dějinám farmacie*. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2608-6.

[4] *REG-86 verze 3, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/reg-86-verze-3

[5] VLČEK, Jiří. *Vybraná farmaceutická odvětví: (průmysl, velkodistribuce, výzkum a kontrola)*. Praha: Professional Publishing, 2004. ISBN 978-80-86419-69-5.

[6] *Distribuce léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/distribuce-lp

[7] KEEGAN, Warren J. a Elyse Arnow BRILL. *Global marketing management*. 8. ed., internat. ed. Boston, Mass.: Pearson, 2014. Always learning. ISBN 978-0-273-76868-5.

[8] INFO@AION.CZ, AION CS-. 229/2008 Sb. Vyhláška o výrobě a distribuci léčiv. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-229

[9] *Kvalifikovaná osoba výrobce léčivých přípravků – Léky a právo – Články – Remedia – farmakoterapeutický časopis* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.remedia.cz/Clanky/Leky-a-pravo/Kvalifikovana-osoba-vyrobce-lecivych-pripravku/6-O-hU.magarticle.aspx

[10] *European Medicines Agency – About Us – About us* [online]. [vid. 2018-03-13]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=

[11] *European Medicines Agency – About Us – What we do* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42

[12] *European Medicines Agency – Compliance – Good distribution practice* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001206.jsp&mid=WC0b01ac0580b95066

[13] *European Medicines Agency – News and Events – New tracking tool for EMAâ□□s relocation to Amsterdam* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fnews_and_events%2Fnews%2F2018%2F03%2Fnews_detail_002916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

[14] *Ústava České republiky* [online]. [vid. 2018-03-08]. Dostupné z: https://www.psp.cz/docs/laws/constitution.html

[15] INFO@AION.CZ, AION CS-. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2018-03-08]. Dostupné z: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378

[16] *Historie a současnost, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-06]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/sukl/historie-a-soucasnost

[17] *Přehled právních předpisů, kterými se SÚKL jako správní orgán řídí při své činnosti, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-08]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/sukl/prehled-pravnich-predpisu-kterymi-se-sukl-jako-spravni-organ

[18] BUCKLEY, Gillian J., Lawrence O. GOSTIN, Falsified COMMITTEE ON UNDERSTANDING THE GLOBAL PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS OF SUBSTANDARD, Board on Global HEALTH a Institute of MEDICINE. *Weaknesses in the Drug Distribution Chain* [online]. B.m.: National Academies Press (US), 2013 [vid. 2018-02-21]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202523/

[19] *4. Co znamená léčivý přípravek uvedený na trh?, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/4-co-znamena-lecivy-pripravek-uvedeny-na-trh

[20] *Základní informace pro žadatele o registraci léčivého přípravku, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-zadatele-o-registraci

[21] UNION, Publications Office of the European. *Směrnice Komise (EU) 2017/1572 ze dne 15. září 2017, kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky (Text s významem pro EHP.), C/2017/6127* [online]. 15. září 2017 [vid. 2018-04-22]. Dostupné z: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/743ec719-9aa2-11e7-b92d-01aa75ed71a1/language-cs/format-PDFA1A

[22] KUCHAŘ, Miroslav a VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ V PRAZE. *Výzkum a vývoj léčiv: studijní program: syntéza a výroba léčiv*. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-677-7.

[23] *Dozor nad výrobou léčiv, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-05-09]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/dozor-nad-vyrobou-leciv

[24] *Charakteristika – AVEL – Asociace velkodistributorů léčiv* [online].

[vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.avel.cz/charakteristika/

[25] *alliance-healthcare* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.alliance-healthcare.cz/wps/portal/ah/web/o-nas/ah

[26] *PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o. – Profil společnosti* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.phoenix.cz/o-nas/profil-spolecnosti/

[27] *O společnosti | Dr. Max lékárna* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.drmax.cz/o-dr-max/o-spolecnosti

[28] *ViaPharma s.r.o.* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://viapharma.cz/Article.aspx?id=spolecnost_neprihlaseni

[29] KAMILA TICHÁ. *Distribuce léčivých přípravků v České republice*. 6. prosinec 2007

[30] *Prodej léčiv mimo lékárny | epravo.cz* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.epravo.cz/top/clanky/prodej-leciv-mimo-lekarny-101770.html

[31] *Česká asociace provozovatelů internetových lékáren z.s., IČO: 05018358, 1. 3. 2018 – Obchodní rejstřík | Peníze.cz* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://rejstrik.penize.cz/05018358-ceska-asociace-provozovatelu-internetovych-lekaren-z-s

[32] INTERNET@MARKETINGSALES.CZ, MarketingSalesMedia, marketingsales tyden cz, e-mail: Internetové lékárny vytvořily asociaci, chtějí prodávat léky na recept | MarketingSales.cz. *MarketingSalesMedia* [online]. 2. srpen 2016 [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://marketingsales.tyden.cz/rubriky/trhy/internetove-lekarny-vytvorily-asociaci-chteji-prodavat-leky-na-recept_392847.html

[33] *O nás | Pilulka.cz* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.pilulka.cz/o-nas

[34] BOHUMIL SEIFERT. Nákup léků na internetu. *Infolisty*. 2017.

[35] INFO@AION.CZ, AION CS-. 372/2011 Sb. Zákon o zdravotních službách. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372

[36] *Jak vzniká nová lékárna?, O lécích.cz* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-vznika-nova-lekarna

[37] ČESKÁ LÉKÁRNICKÁ KOMORA. *KONCEPCE VEŘEJNÉHO LÉKÁRENSTVÍ* [online]. 9. listopad 2013. Dostupné z: 1. http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-vznika-nova-lekarna

[38] *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/apotheke/search.php

[39] *Jak funguje lékárna se zásilkovým/internetovým výdejem?, O lécích.cz* [online]. [vid. 2018-03-01]. Dostupné z: http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-funguje-lekarna-se-zasilkovym-internetovym-vydejem-1

[40] *Články a rozhovory* [online]. [vid. 2018-04-12]. Dostupné z: http://www.havelpartners.cz/cs/publikace-media/clanky-a-rozhovory

[41] JUDR. ONDŘEJ DOSTÁL. Co přináší novela zákona o léčivech? *Tevapoint* [online]. 3. únor 2017 [vid. 2018-04-12]. Dostupné z: https://www.tevapoint.cz/co-prinasi-novela-zakona-o-lecivech/

[42] VÁCLAV AUDES, ROMAN BARINKA a ELIŠKA TOUŠKOVÁ. *Novela zákona o léčivech: hlavní dopady na distribuční praxi*. B.m.: Pharma Legal News II/2017. listopad 2017

[43] APATYKAR@APATYKAR.CZ, Martin Dockal; e-mail: *APATYKÁŘ®* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://lekarenstvi.apatykar.info/lekarenstvi-u-nas/clanek-4048/

[44] APATYKAR@APATYKAR.CZ, Martin Dockal; e-mail: *APATYKÁŘ®* [online]. [vid. 2018-04-02]. Dostupné z: http://lekarenstvi.apatykar.info/lekarenstvi-u-nas/clanek-4048/

[45] *EUR-Lex – 52015XC0321(01) – EN – EUR-Lex* [online]. [vid. 2018-05-09]. Dostupné z: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A52015XC0321%2801%29

[46] *Upozornění pro držitele rozhodnutí o registraci, výrobce léčivých přípravků, distributory léčivých přípravků a provozovatele oprávněné k výdeji léčivých přípravků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-04-14]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/upozorneni-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-vyrobce

[47] *MEDICAL TRIBUNE CZ > Od roku 2019 budou lékárny ověřovat všechny léky na předpis* [online]. [vid. 2018-04-14]. Dostupné z: https://www.tribune.cz/clanek/42084-od-roku-budou-lekarny-overovat-vsechny-leky-na-predpis

[48] NAŘÍZENÍ KOMISE V PŘENESENÉ PRAVOMOCI (EU) 2016/ 161 – ze dne 2. října 2015, – kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/ 83/ ES stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních léčivých přípravků. nedatováno, 27.

[49] *Směrnice Komise (EU) 2017/1572 ze dne 15. září 2017, kterou se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky (Text s významem pro EHP.)* [online]. [vid. 2018-05-11]. Dostupné z: http://www.eurlex.cz/dokument.aspx?celex=32017L1572

[50] EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines – Public Health – European Commission. *Public Health* [online]. [vid. 2018-04-22]. Dostupné z: /health/documents/eudralex/vol-4_en

[51] *Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků* [online]. [vid. 2018-05-09]. Dostupné z: http://www.eurlex.cz/dokument.aspx?celex=32001L0083

[52] *Doplněk 20, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2018-05-01]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/doplnek-20

[53] MANAGEMENTMANIA. FMEA (Failure Mode and Effect Analysis). *ManagementMania.com* [online]. [vid. 2018-04-17]. Dostupné z: https://managementmania.com/cs/failure-mode-and-effect-analysis

[54] *FMEA jako nástroj managementu rizik | Předpisy, normy, vzory a příklady z oblasti kvality, ISO a strojních zařízení.* [online]. [vid. 2018-04-17]. Dostupné z: https://www.qmprofi.cz/33/fmea-jako-nastroj-managementu-rizik-uniqueidgOkE4NvrWuOKaQDKuox_Z42rfwgusL1ybkOon0GqBR4/

[55] JANÍČEK, PŘEMYSL A JÍŠA, MAREK. *Expertní inženýrství v systémovém pojetí*. 2013. ISBN 978-80-247-4127-7.

[56] *WWW.IKVALITA.CZ – FMEA a Risk Management – ŘÍZENÍ JAKOSTI* [online]. [vid. 2018-04-17]. Dostupné z: http://www.ikvalita.cz/tools.php?ID=51

[57] *IKEM – Institut Klinické a Experimentální Medicíny* [online]. [vid. 2018-04-26]. Dostupné z: https://www.ikem.cz/cs/

[58] *Nemocniční lékárny – FN Motol* [online]. [vid. 2018-04-26]. Dostupné z: http://www.fnmotol.cz/o-nas/nemocnicni-lekarny/

SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Historie distribuce (zdroj: vlastní) 17
Obrázek 2: Schéma distribuce léčiva (zdroj: vlastní) 22
Obrázek 3: Obecný proces řízení rizik (zdroj: http://www.sukl.cz/leciva/doplnek-20) 35

SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1: Hodnocení závažnosti selhání (zdroj: vlastní) 41
Tabulka 2: Hodnocení pravděpodobnosti výskytu (zdroj: vlastní)..... 42
Tabulka 3: Hodnocení detekovatelnosti chyby (zdroj: vlastní)..... 42
Tabulka 4: Hodnocení míry rizik (zdroj: vlastní) 43
Tabulka 5: Tabulka rizika od výroby k distributorovi (zdroj: PharmAZet; upravil Autor). 45
Tabulka 6: Tabulka rizika distribuce/ Tabulka rizika sklad (zdroj: PharmAZet; upravil Autor)..... 48

SEZNAM PŘÍLOH